

**Prädiktoren der Herzschrittmacherpflichtigkeit nach perkutanem
Aortenklappenersatz: retrospektive Analyse am Universitätsklinikum Jena**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Susanne Schmidt

geboren am 03.02.1993 in Münsingen

Gutachter

- 1. PD Dr. med. Marcus Franz, Universitätsklinikum Jena**
- 2. PD Dr. med. Matthias Steinert, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Christian Jung, Universitätsklinikum Düsseldorf**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 16.10.2018

Abschluss Staatsexamen: 28.06.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie	2
1.1.2 Klinische Präsentation	5
1.1.3 Diagnostik	8
1.1.4 Therapiemöglichkeiten	11
1.2 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose	13
1.2.1 Aortenklappenvalvuloplastie	13
1.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	14
1.3 Aktuelle Datenlage	17
1.4 Komplikationen des Transkatheter-Aortenklappenersatzes	19
1.4.1 Paravalvuläre Insuffizienz.....	19
1.4.2 Schlaganfall.....	20
1.4.3 Klappenthrombose	20
1.4.4 Vaskuläre Komplikationen	21
1.4.5 Sonstige Komplikationen.....	21
1.5 Daten zur Schrittmacherpflichtigkeit in Abhängigkeit vom implantierten Prothesentyp	21
1.6 Motivation und Zielstellung	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Subgruppen und Zielkriterien	27
2.3 Statistik	28
2.4 Verwendete Methoden.....	30
2.4.1 Echokardiographie	30

2.4.2 Elektrokardiographie.....	31
2.4.3 Logistischer EuroSCORE	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Allgemeine Ergebnisse	37
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung	37
3.1.2 Symptomatik	37
3.1.3 Entität der Aortenklappenstenose	37
3.1.4 Implantierter Klappentyp und verwendete Klappengrößen	38
3.1.5 Herzschrittmacherindikation nach TAVI.....	38
3.1.6 Überblick allgemeine Daten.....	39
3.2 Vergleich nach Klappentyp	43
3.2.1 Basischarakteristika	43
3.2.2 Eingriffscharakteristika.....	43
3.2.3 EKG-Parameter.....	43
3.3 Vergleich nach Herzschrittmacherindikation	47
3.4 Binäre logistische Regressionsanalyse	50
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4 Diskussion	52
4.1 Allgemeine Bewertung	52
4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung	52
4.1.2 Symptomatik	53
4.1.3 Entität der Aortenklappenstenose	54
4.1.4 Implantierter Klappentyp und verwendete Klappengrößen	55
4.1.5 Herzschrittmacherindikation nach TAVI.....	56
4.2 Bewertung nach Klappentyp	57
4.2.1 Basischarakteristika	57
4.2.2 Eingriffscharakteristika.....	58

4.2.3 EKG-Parameter	59
4.3 Bewertung nach Herzschrittmacherindikation	60
5 Schlussfolgerung	64
6 Literaturverzeichnis.....	65
7 Tabellenverzeichnis.....	73
8 Abbildungsverzeichnis	74
9 Anhang	76

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACVB	aorto-coronarer Venenbypass
AV-Block	atrioventrikulärer Block
Bias	systematischer Fehler
Bifasz. Block	bifaszikulärer Block (RSB + LAHB)
Biol. AKE	biologischer Aortenklappenersatz
Bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
CE-Zertifizierung	Conformité-Européenne-Zertifizierung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiographie
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (europäisches System zur Evaluation des kardialen operativen Risikos)
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
HGAS	High-gradient Aortenklappenstenose
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IT	Indifferenztyp
IVSDd	interventrikuläre Septumdicke diastolisch
KHK	Koronare Herzkrankheit
kLSB	kompletter Linksschenkelblock
kRSB	kompletter Rechtsschenkelblock
LAHB	linksanteriorer Hemiblock
LGAS	Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose
Log.	logistisch
LSB	Linksschenkelblock

LT	Linkstyp
LVPWd	linksventrikuläre posteriore Wanddicke diastolisch
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPG	mean pressure gradient (mittlerer transvalvulärer Druckgradient)
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
n. s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane coronare Intervention
PLFAS	paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose
PQ-Zeit	atrioventrikuläre Überleitungszeit
QRS-Zeit	Zeit der Erregungsausbreitung im Ventrikelmyokard
QTc-Zeit	frequenzkorrigierte Gesamtdauer der Kammererregung
RSB	Rechtsschenkelblock
RT	Rechtstyp
SM	Schrittmacher
ST	Steiltyp
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons Score
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TEE	transoesophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
UKJ	Universitätsklinikum Jena
üLT	überdrehter Linkstyp
üRT	überdrehter Rechtstyp
VHF	Vorhofflimmern
V_{max}	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Zusammenfassung

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung stieg die Inzidenz der degenerativen hochgradigen Aortenklappenstenose deutlich an, so dass die Erkrankung aktuell das häufigste behandlungsbedürftige erworbene Vitium der westlichen Welt darstellt. Ursächlich sind degenerativ-sklerotische Prozesse mit Gemeinsamkeiten zur klassischen Atherosklerose. Prädisponierend kann eine bikuspid angelegte Aortenklappe sein – in diesen Fällen manifestiert sich die Erkrankung deutlich früher. Durch die Verengung der Aortenklappe kommt es aufgrund der chronischen Druckbelastung zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und schließlich zur diastolischen und später systolischen linksventrikulären Dysfunktion mit resultierender Herzinsuffizienz. Klassische Symptome der Aortenklappenstenose sind Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel oder Synkopen. Klinisch imponiert ein Holosystolikum über der Herzbasis mit Fortleitung in die Karotiden. Für die Diagnose und Klassifizierung der Aortenklappenstenose stellt die Echokardiographie den Goldstandard dar. So können die maximale Flussgeschwindigkeit und der Druckgradient über der Klappe sowie Aortenklappenöffnungsfläche bestimmt werden. Da die Prognose einer unbehandelten symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose schlecht ist, sollte eine Therapie in Form eines chirurgischen Klappenersatzes oder eines perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatzes (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation) erfolgen. Beim TAVI-Verfahren wird eine biologische Herzklappe, welche in einen Stent eingenäht ist, im zusammengefalteten Zustand über einen (meiste femoralen) Gefäßzugang eingebracht und in Aortenklappenposition entfaltet. Die native Aortenklappe wird hierbei in situ belassen und während der Entfaltung der Prothese zur Seite gedrängt. Somit dient das degenerative Material der nativen Klappe zur Verankerung des Stents. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten mit Nähe zum Reizleitungssystem stellen Alterationen desselben eine wesentliche Komplikation nach TAVI dar.

Die vorliegende retrospektive Analyse schließt 156 Patienten (Alter 79 ± 7 Jahre) ein, die am Universitätsherzzentrum Jena zwischen Januar 2015 und Juni 2016 einen transfemorale perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten haben. Ziel war es, die Schrittmacher-Rate nach TAVI zu ermitteln sowie Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit vor TAVI zu identifizieren. Hierfür wurden folgende Teilaspekte bearbeitet: Erfassung klinischer Basischarakteristika, Analyse periprozeduraler Faktoren und Untersuchung von EKG-Parametern. Für jeden Patienten wurde ein EKG vor TAVI und nach TAVI (Zeitraum > 24 h und < 72 h) befundet. Im Gruppenvergleich wurden zunächst die beiden verwendeten Klappentypen (CoreValve® Evolut™ R – selbstexpandierend – und

Edwards® SAPIEN 3TM – ballonexpandierbar) hinsichtlich signifikanter Unterschiede analysiert. Anschließend wurden Schrittmacher- und Nicht-Schrittmacher-Patienten gegenübergestellt. Parameter, welche einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich aufwiesen, wurden zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI einer multivariaten Analyse unterzogen.

Die Auswertung der untersuchten Daten (Medtronic CoreValve® Evolut TM R vs. Edwards® SAPIEN 3TM) ergab eine gleichmäßige Verteilung des implantierten Klappentyps (51,3% vs. 48,7%). Die Herzschrittmacher-Rate nach TAVI lag in unserem Kollektiv im untersuchten Zeitraum bei 17,9% (18,8% vs. 17,1%) und fällt – verglichen mit den Daten des IQTIG für ganz Deutschland (2015: 12,6%; 2016: 11,4%) – höher aus. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Klappentypen hinsichtlich des log. EuroSCORE ($18,1 \pm 10,7$ vs. $15,2 \pm 10,5$; $p = 0,032$), einer vorbestehenden pAVK (21,5% vs. 4,0%; $p = 0,001$), des Mittelwerts der gewählten Klappengröße (27 ± 2 vs. 25 ± 2 ; $p < 0,01$) und eines neu aufgetretenen LSB im EKG nach TAVI (19,7% vs. 35,3%; $p = 0,039$). Im Gruppenvergleich nach Schrittmacherindikation wurden folgende Ergebnisse beobachtet: bei Schrittmacher- verglichen mit Nicht-Schrittmacher-Patienten zeigten sich die Herzfrequenz (niedriger, 66 ± 13 vs. 74 ± 18 ; $p = 0,02$), die PQ-Zeit (länger, 187 ± 29 vs. 170 ± 35 ; $p = 0,014$), das Vorliegen eines AV-Blocks I° (häufiger, 26,9% vs. 9,0%; $p = 0,042$) sowie eines RSB (häufiger, 15,4% vs. 2,1%; $p = 0,005$) im EKG vor TAVI signifikant verschieden. Die multivariate Analyse, welche mittels binärer logistischer Regression erfolgte, konnte im untersuchten Kollektiv nur einen präinterventionell bestehenden AV-Block I° ($p = 0,044$) als unabhängigen Prädiktor für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI identifizieren.

Aus unseren Ergebnissen zur Analyse von EKG-Prädiktoren der Schrittmacherpflichtigkeit lässt sich schlussfolgern, dass dem sorgfältigen Befunden eines EKGs im Rahmen der Therapieplanung vor TAVI besondere Aufmerksamkeit beigemessen werden sollte. Tritt im EKG vor TAVI ein AV-Block I° auf, ist die Wahrscheinlichkeit einer postinterventionellen Herzschrittmacherpflichtigkeit erhöht. Aus anderen Untersuchungen weiß man, dass neben dem AV-Block I° auch patientenbezogene Faktoren, die Implantationstiefe der TAVI-Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt, ein Missverhältnis zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Anulusdurchmesser sowie ein vorbestehender RSB als Prädiktoren der Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI zu werten sind.

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappe liegt zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aortenwurzel und besteht aus drei Taschen, die den Rückfluss des Blutes in der Diastole verhindern. Ist die Aortenklappe verengt, spricht man von einer Aortenklappenstenose, die zu einem systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens führt. Hierdurch werden die Entleerung des linken Ventrikels in der Systole und somit der normale Blutfluss beeinträchtigt. Als Folge der chronischen Druckbelastung kommt es im Sinne eines Adaptionsmechanismus zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, welcher so kompensatorisch dasselbe Volumen auswerfen kann. Langfristig kommt es ohne adäquate Therapie jedoch zur systolischen linksventrikulären Dysfunktion mit Dilatation des Ventrikels und letztlich zum klinischen Syndrom der Herzinsuffizienz (Flachskampf und Daniel 2004).

Ursächlich für die Entstehung einer Aortenklappenstenose sind vor allem degenerativ-sklerotische Veränderungen, eine bakterielle Endokarditis und seltener rheumatisches Fieber (Abb. 1) (Hahn 2013). Eine relativ häufig vorkommende angeborene Besonderheit ist die bikuspidale Aortenklappe, welche eine Tendenz zur schnelleren degenerativ-sklerotischen Veränderung hat und sich daher bereits früher manifestiert (Abb. 1) (Harris et al. 2017). Je nach Lokalisation der Obstruktion existieren neben der häufigeren valvulären Aortenklappenstenose auch eine subvalvuläre Form, die aufgrund einer hypertrophen Kardiomyopathie mit Ausflussbahnobstruktion entsteht, und eine supravalvuläre Form, bedingt durch eine sanduhrförmige Verengung am Beginn der Aorta ascendens, wie sie beim Williams-Beuren-Syndrom zu finden ist (Yuan 2017).

Durch die steigende Inzidenz im Alter ist die degenerative Aortenklappenstenose der häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenfehler des Erwachsenen, der im Zuge der alternden Gesellschaft auch gesundheitsökonomisch zunehmend an Bedeutung gewinnt (Flachskampf und Daniel 2004). Klassische Symptome einer Aortenklappenstenose sind Angina pectoris, Belastungsdyspnoe, Schwindel oder Synkopen. Auskultatorisch findet sich ein spindelförmiges Holosystolikum mit Punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum rechts parasternal mit einer Fortleitung des Geräusches in die Karotiden. Im EKG sind Zeichen einer Linksherzhypertrophie zu finden. Wichtigstes diagnostisches Mittel ist jedoch die Echokardiographie, die eine Feststellung des Druckgradienten über der

Aortenklappe, der Geschwindigkeit des Blutflusses, der Klappenöffnungsfläche sowie der Ejektionsfraktion ermöglicht. Therapeutisch besteht neben dem konventionellen offen-chirurgischen Aortenklappenersatz seit einigen Jahren auch die Möglichkeit eines perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatzes (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation). Bei diesem Stent-basierten Verfahren wird eine künstliche Herzklappe im zusammengefalteten Zustand über einen Herzkatheter eingebracht und an ihrem Zielort entfaltet. Der Verlauf und das Voranschreiten der Erkrankung sind von Patient zu Patient verschieden und nur schwer vorhersehbar (Czarny und Resar 2014). Unbehandelt ist die Prognose der symptomatischen Aortenklappenstenose jedoch sehr schlecht, die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 20% (ten Freyhaus und Baldus 2016).

1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie

Die kalzifizierende, degenerative Aortenklappenstenose ist das häufigste erworbene Vitium des Erwachsenen in der westlichen Welt (Abb. 1). Mit rund 5% der über 75-Jährigen nimmt die Aortenklappenstenose epidemische Ausmaße an. Die Hälfte dieser Patienten leidet an einer schweren Form der Aortenklappenstenose (Herold 2016). Bei 2-7% der über 75-Jährigen ist der linksventrikuläre Ausflusstrakt so schwer beeinträchtigt, dass eine Therapie erforderlich ist (Widder und Bauersachs 2014). Die Erkrankung manifestiert sich zwischen der sechsten und achten Lebensdekade. Aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft ist mit einer steigenden Inzidenz zu rechnen. Bikuspidale Aortenklappen sind mit einer Prävalenz von 1-2% hingegen selten, degenerieren jedoch sehr früh und manifestieren sich daher bei deutlich jüngeren Patienten (Braverman et al. 2005).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und ein hoher LDL-Spiegel im Blut spielen laut Studien der letzten zwei Jahrzehnte nicht nur bei Atherosklerose eine Rolle, sondern werden auch mit der Aortenklappenstenose assoziiert. Außerdem ist bekannt, dass das Apolipoprotein E Allel (apoE4), welches auch mit einem erhöhten Risiko für eine Koronare Herzkrankheit in Verbindung gebracht wird, ebenso an der Entstehung einer Aortenklappenstenose beteiligt sein kann. Auch Polymorphismen des Lipoprotein (a) Gens können bei der Kalzifizierung der Aortenklappe von Bedeutung sein. Untersuchungen haben zudem ergeben, dass eine Stickstoffmonoxidresistenz und reaktive Sauerstoffspezies eine Rolle spielen (Czarny und

Resar 2014). Auch ist bekannt, dass erhöhte Calcium- und Kreatininserumspiegel die Entwicklung einer Aortenklappenstenose begünstigen (Hansen 2006).

Am häufigsten entsteht die Aortenklappenstenose degenerativ auf dem Boden einer Aortenklappensklerose, unter der man eine Fibrosierung, Verdickung und Kalzifizierung der Aortenklappe ohne signifikante Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes versteht. Rund ein Viertel der über 65-Jährigen haben eine solche Aortenklappensklerose, die die Klappenfunktion jedoch nur geringfügig einschränkt. Die Aortenklappensklerose ist bedingt durch einen inflammatorischen Prozess, der schließlich zur Kalzifizierung der Klappe führt. Dieser Prozess ist – unter anderem durch die oben genannten Risikofaktoren – multifaktoriell bedingt, entsteht über Jahre oder Jahrzehnte und bleibt lange Zeit asymptomatisch. Allerdings verläuft er immer progredient und führt zu einer durchschnittlichen Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche um $0,1\text{cm}^2/\text{Jahr}$. Der individuelle Progress ist jedoch variabel und nicht vorhersehbar (Widder und Bauersachs 2014).

Die Aortenklappe besteht aus drei Taschen, der linkskoronaren, rechtskoronaren und akoronaren (septalen) Tasche, von denen jede histologisch aus den folgenden Schichten aufgebaut ist: der Fibrosa, der Spongiosa und der Ventricularis (Aumüller et al. 2016). Sowohl auf der ventrikulären als auch auf der aortennahen Seite sind die Taschen von Endothel bedeckt. Durch die zirkulär angeordneten Kollagenfasern sorgt die Fibrosa für Stabilität, während die an der Klappenbasis gelegene Spongiosa durch Mucopolysaccharide die Bewegung der Taschen ermöglicht und den auf die Klappe wirkenden Kräften standhält. Die Ventricularis enthält hingegen das für die Flexibilität der Klappe essenzielle Elastin. Lange dachte man, dass das Voranschreiten der Stenose ein passiver Prozess sei. Nun ist jedoch bekannt, dass es sich um einen dynamischen Prozess und ein komplexes Zusammenspiel aus valvulären Endothelzellen, valvulären Zellen des Interstitiums, Entzündungszellen und der extrazellulären Matrix handelt (Czarny und Resar 2014). Die Kommissuren an den Rändern der Taschen verschmelzen bei einer Kalzifizierung der Klappe miteinander und führen so zur Stenose. An der Basis sind die Taschen durch einen Ring stabilisiert, der in der sogenannten Ventilebene des Herzens liegt. Von besonderer klinischer Relevanz ist auch, dass der linke Tawaraschenkel des Reizleitungssystems zwischen der rechtskoronaren und der akoronaren Tasche verläuft (Aumüller et al. 2016).

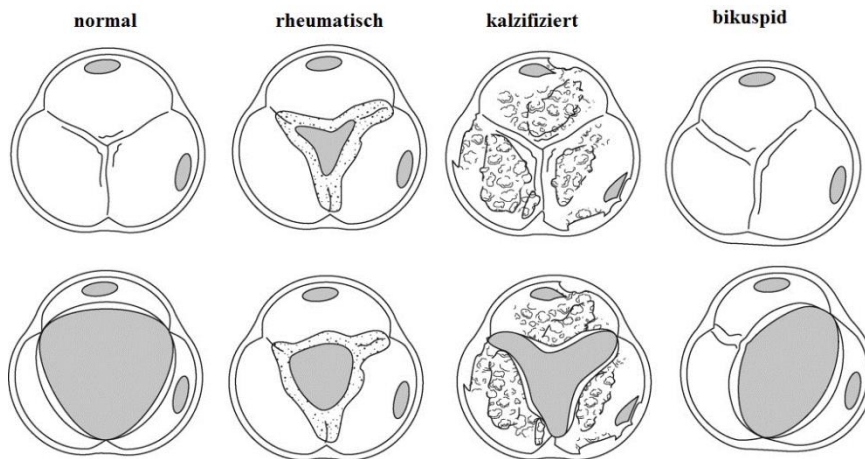


Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose: schematische Darstellung der Morphologie einer normalen, einer rheumatisch veränderten, einer degenerativ-kalzifizierten und einer bikuspiden Aortenklappe, modifiziert nach (Baumgartner et al. 2009)

Da durch die zunehmend sklerosierte und stenosierte Klappe der normale Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die Aorta erschwert wird, kommt es zur Druckbelastung. Laut Ohmschem Gesetz [$I=U/R$; I: Stromstärke in l/min, U: Druckdifferenz in mmHg, R: Strömungswiderstand in mmHg*min/l] muss der Druck – und somit die Druckdifferenz U – erhöht werden, um dieselbe Stromstärke I bei steigendem Widerstand R, aufgrund der reduzierten Klappenöffnungsfläche, aufrecht zu erhalten (Czarny und Resar 2014). Das Herz versucht also, das Herzminutenvolumen konstant zu halten, um eine Minderversorgung der Peripherie zu vermeiden (Balletshofer B. 2006). Die Druckbelastung führt zur kompensatorischen Zunahme der myokardialen Wandspannung. Dieser Zusammenhang lässt sich anhand des Laplace Gesetzes erklären [$K=P*r/(2*d)$; K: Wandspannung, P: transmuraler Druck, r: Gefäßradius, d: Wanddicke]: die Aortenklappenstenose erzeugt einen erhöhten transmuralen Druck P, wodurch sich die Wandspannung K erhöht. Diese kann durch eine vergrößerte Wanddicke d gesenkt werden (Czarny und Resar 2014). Eine konzentrische Hypertrophie mit massiv eingeschränktem Lumen des linken Ventrikels bei erhöhter Nachlast ist die Folge. Dieser Kompensationsmechanismus dient der Aufrechterhaltung des Auswurfes von Blut aus der linken Herzkammer. Im Verlauf kommt es jedoch zum Verlust dieses Mechanismus und es resultiert eine Gefügedilatation mit Funktionsverlust und Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Demzufolge kann es zu Symptomen einer Herzinsuffizienz kommen, welche sich bei der schweren Aortenklappenstenose jedoch erst spät klinisch manifestieren (Herold 2016). Die Aortenklappenstenose ist also gekennzeichnet durch eine eingeschränkte Aortenklappenöffnungsfläche, eine erhöhte systolische

Geschwindigkeit des Blutflusses und einen erhöhten systolischen Druckgradienten über der Klappe.

1.1.2 Klinische Präsentation

Die Kardinalsymptome der Aortenklappenstenose sind Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen sowie die Symptome der Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und peripheren Ödemen. Ein geringer Teil der Patienten fällt bei fortgeschrittener schwerer Aortenklappenstenose mit kardialer Dekompensation auf, da die Funktion des linken Ventrikels aufgrund der erhöhten Nachlast beeinträchtigt ist. Die degenerative Aortenklappenstenose ist eine chronisch-progressiv fortschreitende Erkrankung mit einer durchschnittlichen Abnahme der Klappenöffnungsfläche von $0,1 \text{ cm}^2/\text{Jahr}$, bei der dem Auftreten der ersten Symptome häufig eine lange, asymptomatische Latenzzeit vorausgeht. Während dieser ist die Mortalität relativ gering. Die Klappenstenose wird in der Latenzzeit häufig als Zufallsbefund bei einer klinischen Untersuchung diagnostiziert. Folgende Faktoren deuten auf ein baldiges Auftreten von Symptomen und eine schlechte Prognose hin: höheres Alter, Risikofaktoren für eine Atherosklerose, starke Kalzifizierung der Klappe, hohe Flussgeschwindigkeiten und eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie (Widder und Bauersachs 2014). Symptome machen sich erst bemerkbar, wenn die Ausflussbahn auf ein Drittel ihres ursprünglichen Lumens reduziert ist (von 3 cm^2 auf 1 cm^2) und treten vor allem unter Belastung auf (Balletshofer B. 2006). Zu dem Zeitpunkt, an dem die Aortenklappenstenose symptomatisch wird, ist die Klappe bei fast allen Patienten – unabhängig von Risikofaktoren – stark kalzifiziert und schwer stenotisiert (Czarny und Resar 2014) und mit einer schlechten Prognose sowie einem schnell progredienten Verlauf assoziiert. Hauptkomplikation ist der plötzliche Herztod (Abb. 2).

Zur Angina pectoris kommt es aufgrund eines Missverhältnisses zwischen reduziertem koronaren Blutfluss und gesteigertem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Dieses Missverhältnis kann bei gesunden Koronararterien auftreten, jedoch leiden rund 50% aller Patienten bereits unter einer Koronaren Herzerkrankung (Mewis C. 2006). Durch die gesteigerten Druckverhältnisse und die konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels kommt es zudem zu Mikrozirkulationsstörungen des Myokards.

Da nach Belastung die peripheren Arterien dilatiert sind und der Blutdruck entsprechend niedrig ist, kann es insbesondere dann zu einer Mangel durchblutung des Gehirns kommen, welche sich als Schwindel äußert. Das Auftreten von Synkopen hingegen wird durch den bei erhöhtem linksventrikulären Druck aktivierten kardialen Barorezeptoren und deren vagaler Gegenreaktion in Form von Hypotonie und Bradykardie begünstigt. Ein alternativer Erklärungsansatz geht davon aus, dass das Herzzeitvolumen bei Belastung nicht adäquat gesteigert werden kann. Ruhesyndkopen hingegen deuten eher auf ventrikuläre Arrhythmien hin und können ebenfalls Ursache eines plötzlichen Herztodes sein. Außerdem kann es zum Auftreten höhergradiger AV-Blöcke kommen, da Fibrosierungen des Aortenbulbus das Reizleitungssystem im Bereich der Herzbasis schädigen können (Behrends et al. 2016).

Symptome der Herzinsuffizienz, vor allem Dyspnoe, treten erst spät und bei schwerer Aortenklappenstenose auf, da sie vorher lange Zeit kompensiert werden. Bedingt durch die konzentrische Hypertrophie sowie die Ischämie kann der linke Ventrikel in der Diastole nicht mehr ausreichend relaxieren und Blut aufnehmen. Das Blut staut sich deshalb in den kleinen Kreislauf der Lunge zurück, führt zum Lungenödem und verursacht beim Patienten das Gefühl der Luftnot. Wenn zusätzlich eine Mitralklappeninsuffizienz vorliegt, verstärkt dies den Rückstau von Blut in den linken Vorhof und in die Lungenvenen. Aufgrund des progredienten Verlaufs der Aortenklappenstenose kommt es schließlich zur systolischen Dysfunktion, sodass mehr und mehr das Vollbild einer Herzinsuffizienz entsteht. Die resultierende Globalinsuffizienz beinhaltet Zeichen der Links- sowie Rechtsherzinsuffizienz und äußert sich neben dem Lungenödem auch in Form von Halsvenenstauung und peripheren Ödemen (Balletshofer B. 2006).

Die Prognose der Aortenklappenstenose ist beim Auftreten von Symptomen schlecht und das durchschnittliche Überleben – ohne Therapie – auf wenige Jahre beschränkt. Während der Verlauf bei Patienten mit Angina pectoris mit einem durchschnittlichen Überleben von fünf Jahren angegeben ist, ist bei Synkopen mit drei und bei Symptomen der Herzinsuffizienz mit einem Überleben von zwei Jahren zu rechnen. Im Vergleich zu der Situation der letzten Jahrzehnte manifestiert sich der Symptombeginn heutzutage erst im höheren Lebensalter (Abb. 2) (Widder und Bauersachs 2014). Dass Symptome oftmals erst zu spät erkannt werden, liegt unter anderem daran, dass gerade ältere Patienten die typischen Symptome nicht ernst nehmen und diese als altersentsprechende Einschränkung fehlinterpretieren oder sich absichtlich schonen.

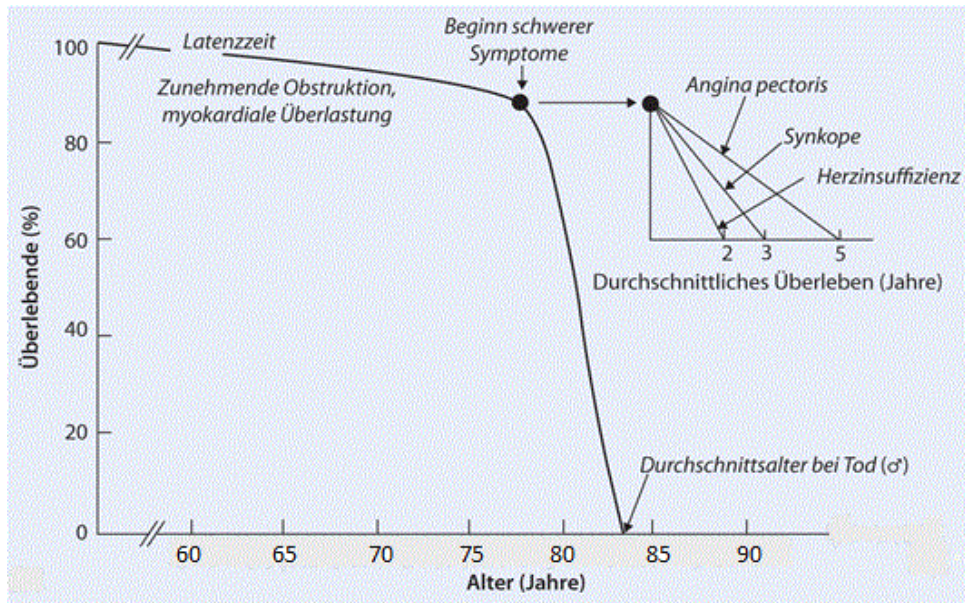


Abb. 2: Durchschnittlicher Verlauf und Überlebenswahrscheinlichkeit Erwachsener mit hochgradiger Aortenklappenstenose, modifiziert nach (Widder und Bauersachs 2014)

Bei der klinischen Untersuchung fällt ein hebender Herzspitzenstoß auf. Über dem zweiten Intercostalraum rechts parasternal ist bei der nicht-dekompensierten Aortenklappenstenose zunächst ein raues, lautes, spindelförmiges Holosystolikum mit Fortleitung in beide Karotiden und tieffrequentem Geräuschcharakter auskultierbar. Außerdem ist bei einer bikuspiden Aortenklappe und höchstens mittelschwerer Stenose oft ein systolischer Klick zu hören. Dieser äußert sich als apexnahes und vor dem 1. Herzton abgesetztes, kurzes Geräusch höherer Frequenz. Mit zunehmender Stenose verschwindet dieser Klick jedoch wieder, da sich der Aortenklappenschluss verspätet. Hört man den Aortenklappenschluss schließlich nach dem Pulmonalklappenschluss, wird der Herzton als paradox bezeichnet. Dieses Systolikum kann dann nicht mehr vom 2. Herzton unterschieden werden. Wird über der Klappe oder über dem Jugulum ein Schwirren getastet, spricht dies für ein schweres Vitium. Dieses fehlt jedoch oft. Im Gegensatz zur hohen Pulsamplitude bei der Aortenklappeninsuffizienz ist der Puls bei der Aortenklappenstenose palpatorisch oft nicht besonders auffällig. Aufgrund der niedrigen Amplitude und Anstiegssteilheit wird er als *pulsus parvus et tardus* bezeichnet. Im Röntgenbild ist bei vergrößertem linken Ventrikel eine typische Holzschuhform zu erkennen. Kennzeichnend im EKG sind neben dem Lagetyp – meist Linkstyp oder überdrehter Linkstyp – auch eine hohe R-Amplitude in den linken präkordialen Brustwandableitungen und ein möglich positiver Sokolow-Lyon-Index

(Flachskampf und Daniel 2004). Selten tritt auch ein LSB auf. Bei 10-20% aller signifikanten Aortenklappenstenosen findet sich ein normales EKG (Mewis C. 2006).

1.1.3 Diagnostik

Von höchster diagnostischer Relevanz ist die transthorakale Echokardiographie, anhand derer eine Aussage über die Aortenklappenöffnungsfläche, den mittleren Druckgradienten und die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses über der Klappe sowie die Ejektionsfraktion getroffen werden kann. Diese Bildgebung ermöglicht es, die Diagnose einer Aortenklappenstenose zu bestätigen und eine Aussage über den Grad der Stenosierung und deren Entität treffen zu können. Außerdem lassen sich durch die Echokardiographie Rückschlüsse auf die Ätiologie der Stenose ziehen und Pathologien der Aortenwurzel, ein hypertrophierter linker Ventrikel, eine Aortenklappeninsuffizienz, eine bikuspidale Aortenklappe, eine Fusion der Kommissuren aufgrund Rheumatischen Fiebers oder andere morphologische Besonderheiten erkennen. Bei länger andauerndem Rheumatischen Fieber kommt es – zusätzlich zur Aortenklappenstenose – zur Mitralklappenstenose. Die verbleibende Aortenklappenöffnungsfläche wird in der transthorakalen Doppler-Echokardiographie mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung $[A(LVOT) * V(LVOT) = A(AV) * V(AV)]$ quantifiziert. Zudem kann ein dimensionsloser Index $[V(LVOT)/V(AV)]$ bestimmt werden (Baumgartner et al. 2009). In der weiterführenden transösophagealen Echokardiographie ist eine direkte Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche mittels Planimetrie möglich. Außerdem ermöglicht diese Bildgebung eine 3D-Darstellung der Klappenmorphologie, die Ermittlung der Ringweite und der basalen Septumdicke. Wenn transthorakale und transösophageale Echokardiographie keine konklusiven Messwerte hinsichtlich der Aortenklappenöffnungsfläche liefern, wird im nächsten Schritt eine Invasivdiagnostik (Rechts-Linksherzkatheter) durchgeführt und diese invasiv gemessen. Vor allem soll hiermit jedoch eine begleitende Koronare Herzkrankheit, die bei der Hälfte aller Patienten auftritt, nachgewiesen oder ausgeschlossen werden (Flachskampf und Daniel 2004, Widder und Bauersachs 2014). Alternativ zur Echokardiographie kann die Klappenöffnungsfläche mit Hilfe einer Computertomographie dargestellt werden (Latsios et al. 2017).

Von einer schweren Aortenklappenstenose wird gesprochen, wenn folgende Kriterien, welche den deutschen und amerikanischen Richtlinien entsprechen, erfüllt sind: eine maximale systolische Geschwindigkeit über der Klappe $> 4,0$ m/s, ein mittlerer systolischer Druckgradient über der Klappe > 40 mmHg und einer Klappenöffnungsfläche von $< 1,0$ cm² bzw. einem Index (Klappenöffnungsfläche/Körperoberfläche) $< 0,6$ cm²/m² (Tab. 1) (Baumgartner et al. 2017). Wenn zusätzlich eine Mitralklappeninsuffizienz vorliegt, können der mittlere Druckgradient und die maximale Geschwindigkeit über der Klappe signifikante Veränderungen in der Echokardiographie aufweisen. Die Aortenklappenöffnungsfläche hingegen bleibt unbeeinflusst (Katte et al. 2017). Neben der klassischen High-gradient Aortenklappenstenose können zwei weitere Entitäten unterschieden werden: die Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose, die bei rund 20% der Patienten auftritt (ten Freyhaus und Baldus 2016), und die paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose, unter der circa 35% der Patienten leiden (Widder und Bauersachs 2014).

Tab. 1: Echokardiographische Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose bei normaler linksventrikulärer Funktion, adaptiert nach (Baumgartner et al. 2017)

	<i>Leichtgradig</i>	<i>Mittelgradig</i>	<i>Hochgradig</i>
Maximale systolische Flussgeschwindigkeit [m/s]	< 3,0	3,0 - 4,0	> 4,0
Mittlerer systolischer Druckgradient [mmHg]	< 20	20 - 40	> 40
Aortenklappenöffnungsfläche [cm²]	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
Aortenklappenöffnungsfläche/ Körperoberfläche [cm²/m²]	> 1	0,6 - 1	< 0,6

Die Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose kennzeichnet ein niedriger mittlerer Druckgradient, ein niedriger transvalvulärer Fluss und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit verminderter Ejektionsfraktion ($< 50\%$) bei kleiner Aortenklappenöffnungsfläche und tritt meist bei Männern auf (ten Freyhaus und Baldus 2016). Mittels Low-dose-Dobutamin-Stressechokardiographie kann die kontraktile Reserve bestimmt werden und eine Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose von einer

Pseudostenose differenziert werden, was für die folgende Therapie relevant ist. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung der linksventrikulären Funktion stellt die kardiale Magnetresonanztomographie dar. Bei der Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose steigt der Druckgradient ohne signifikante Änderung der Klappenöffnungsfläche durch die Belastung an, wohingegen er bei einer pseudoschweren Aortenklappenstenose nur geringfügig ansteigt und die Klappenöffnungsfläche zunimmt. Eine pseudoschwere Stenose meint eine eigentlich leicht- bis mittelschwere Stenose, bei der die Aortenklappe nicht hochgradig degenerativ stenotisiert ist, sondern sich aufgrund des insuffizient pumpenden linken Ventrikels und des reduzierten transvalvulären Flusses nicht richtig öffnet (Herrmann et al. 2013). Die Prognose der Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose ist – auch behandelt – schlechter als die der klassischen High-gradient Aortenklappenstenose (Czarny und Resar 2014, Lauten et al. 2014).

Ein niedriger mittlerer Gradient bei niedrigem transvalvulärem Fluss und erhaltener linksventrikulärer Funktion ($> 50\%$) spricht für die komplexe Entität der paradoxen Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose. Trotz normaler linksventrikulärer Funktion ist das Schlagvolumen auf Grund des kleinen Ventrikelkavums und einer restriktiven Physiologie vermindert (Lauten et al. 2014). Meist tritt diese Form bei Frauen auf, von denen bis zu 90% an einem arteriellen Hypertonus leiden. Auch diese Form der Stenose muss von einer Pseudostenose unterschieden werden, welche bei etwa einem Drittel der Patienten vorkommt. Die paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose zeigt bezüglich der Prognose diskrepante Ereignisse in zahlreichen Studien, was auf ihr heterogenes Patientenkollektiv zurückzuführen ist (ten Freyhaus und Baldus 2016).

Die exakte Bestimmung der Entität ist deshalb so wichtig, weil sie einen Einfluss auf das therapeutische Management sowie die Prognose des Patienten hat. Die Entität der klassischen High-gradient Aortenklappenstenose hat zuerst eine ähnlich hohe Mortalität nach TAVI wie die Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose, ist nach einem Monat und auch nach einem Jahr jedoch die Entität mit der geringsten Sterberate. Anders stellt sich die Situation bei den beiden anderen Entitäten dar: die Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose steigt im Verlauf am steilsten an und hat nach einem Jahr eine Mortalitätsrate von rund einem Drittel der Patienten. Die paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose hingegen hat kurz nach TAVI die niedrigste Sterberate, welche nach einem Jahr über der der klassischen High-gradient Aortenklappenstenose liegt. Man sieht also, dass sich die Prognosen der drei

Entitäten im Verlauf eines Monats und eines Jahres nach TAVI deutlich unterscheiden (Abb. 3) (Lauten et al. 2014).

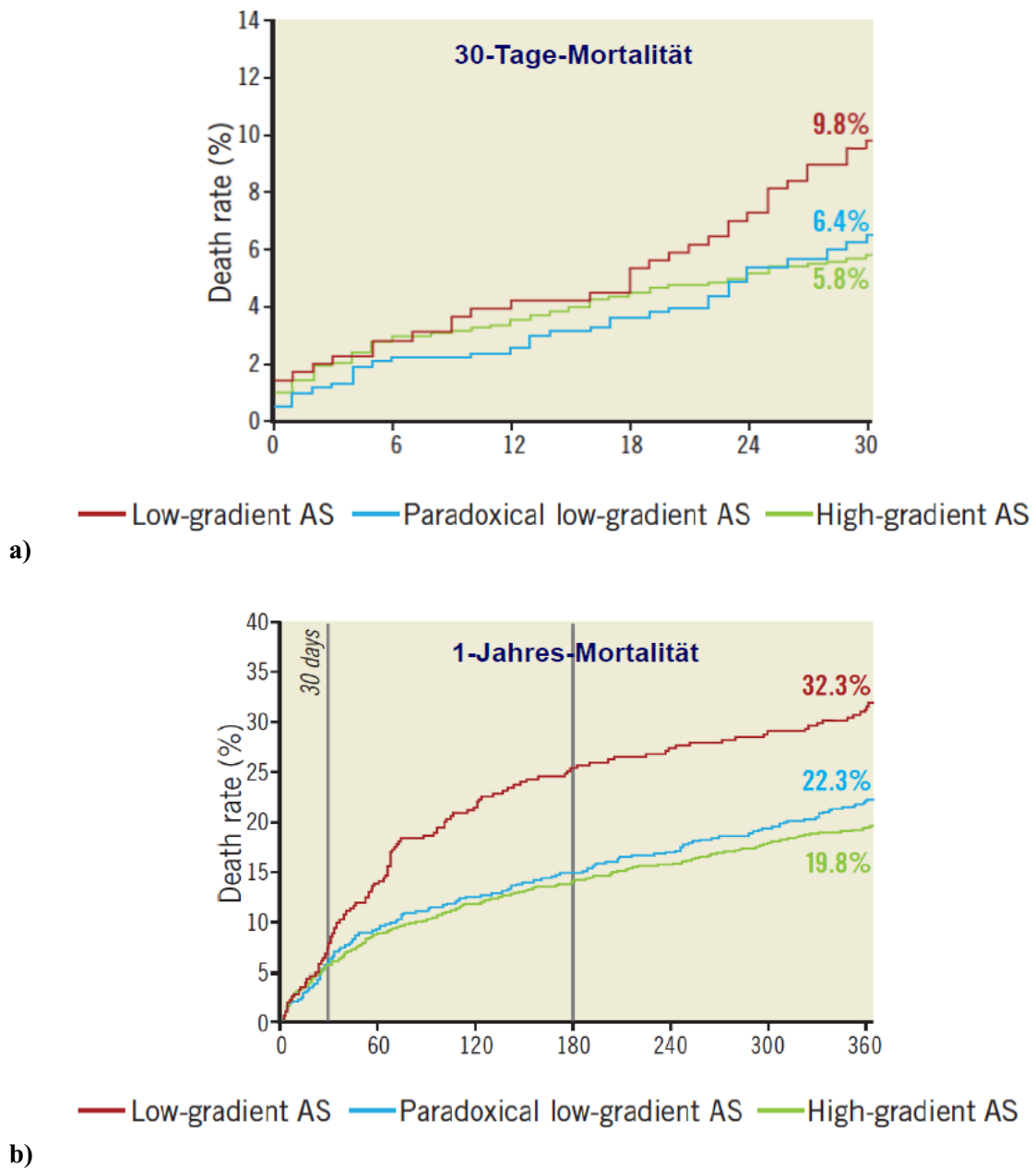


Abb. 3: Vergleich: Outcome nach TAVI **a)** 30-Tage-Mortalität **b)** 1-Jahres-Mortalität (Lauten et al. 2014)

1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Als Therapie stehen bei der Aortenklappenstenose grundsätzlich die konservative und die operative Form zur Verfügung. Derzeit existiert keine medikamentöse Therapie, die das

Voranschreiten der Degeneration der Aortenklappe verhindern kann (Czarny und Resar 2014). Deshalb stellt sie für die hochgradige Aortenklappenstenose keine Behandlungsoption dar (Widder und Bauersachs 2014). Da bezüglich der Risikofaktoren und der Ätiopathogenese der Aortenklappenstenose Parallelen zur Atherosklerose bestehen, wurde in randomisierten Studien der Effekt von Statinen als medikamentöser Therapieansatz untersucht. Dieser Ansatz erwies sich nicht als erfolgsversprechend (Rossebo et al. 2008, Jassal et al. 2011). Nichtsdestotrotz ist für den Patienten wichtig, die Anzahl der Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten. Während bei der leicht- bis mittelgradigen Aortenklappenstenose konservative Therapieansätze im Vordergrund stehen, hängt die Form der Therapie bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose davon ab, ob der Patient Symptome aufweist. Asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, bei denen das Risiko eines plötzlichen Herztodes niedrig ist, werden konservativ behandelt (Rosenhek et al. 2010). Das Augenmerk liegt auf der Behandlung von Begleiterkrankungen. Alle sechs Monate sollte jedoch eine Reevaluation der Situation erfolgen, da die Latenzzeit zum Auftreten von Symptomen hier relativ gering ist (Widder und Bauersachs 2014). Treten bei Patienten, die unter einer hochgradigen Aortenklappenstenose leiden, hingegen Symptome auf, sollten diese Patienten aufgrund der schlechten Prognose bei fehlendem Klappenersatz immer einer operativen interventionellen Therapie zugeführt werden.

Operativ gibt es verschiedene Therapieansätze. Bei jungen Patienten oder Patienten mit geringem operativem Risiko ist der Goldstandard der offen-chirurgische Aortenklappenersatz mit einer biologischen oder mechanischen Klappenprothese. Alternativ hat sich der transkutane kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) als Therapiemethode für Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose und mittlerem bis hohem Operationsrisiko etabliert, mit dem diese Patienten erfolgreich interventionell behandelt werden können (Terre et al. 2017). Auch eine alleinige Aortenklappenvalvuloplastie ist als interventionelle palliative Therapie möglich. Bei Kindern und jungen Erwachsenen besteht zudem die Möglichkeit einer Ross-Operation, bei der die stenosierte Aortenklappe durch die körpereigene Pulmonalklappe ersetzt wird (Autograft). An die Position der Pulmonalklappe wird eine fremde menschliche Klappe (Homograft) implantiert. Dieser Eingriff hat den entscheidenden Vorteil, dass der implantierte Autograft zu einem gewissen Grad mit der Größe des Kindes mitwachsen kann (Schaff 2016).

1.2 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose

Für die interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose stehen zwei Verfahren zur Verfügung: die Valvuloplastie und der transkutane Zugang mittels Herzkatheter.

1.2.1 Aortenklappenvalvuloplastie

Vor der Etablierung der TAVI war die einzige Therapie, welche Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose und einem hohen operativen Risiko angeboten werden konnte, eine Ballonvalvuloplastie und eine medikamentöse Behandlung. Diese Therapie beeinflusste das Outcome dieses Patientenkollektivs jedoch nicht und stellte lediglich einen palliativen Ansatz mit Verbesserung der Akutsymptomatik dar (Mahmaljy und Bhimji 2017). Die Ballonvalvuloplastie wurde 1966 von Dr. William Rashkind entwickelt, um eine atriale Septostomie palliativer Patienten, deren große Gefäße transpositioniert waren, durchzuführen (Cheng 2000). Für die Behandlung der Aortenklappenstenose wird die Valvuloplastie, bei der die Aortenklappe durch einen Ballon gesprengt wird, heutzutage entweder in palliativer Intention, als Überbrückung bis zu einer späteren Operation oder bei Kindern und Heranwachsenden durchgeführt. Während die Langzeitergebnisse bei Kindern gut sind, rezidivieren rund die Hälfte der gesprengten degenerativ-kalzifizierenden Aortenklappenstenosen in den ersten sechs Monaten nach dem Eingriff (Flachskampf und Daniel 2004). Abb. 4 zeigt eine fluoroskopische Aufnahme einer Ballonvalvuloplastie.



Abb. 4: Ballonvalvuloplastie, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

1.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die relativ junge Technik der TAVI bietet eine anerkannte Alternative zum operativen Aortenklappenersatz für bestimmte Patientengruppen. Im Jahr 2002 wurde von Dr. Alain Cribier die erste perkutane ballonexpandierbare Aortenklappe bei einem inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose implantiert (Cribier et al. 2002). Seither hat sich die Methode rasant weiterentwickelt und wird vielerorts umgesetzt. Der Eingriff wird im sogenannten Heart-Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten in einem Hybrid-Operationssaal durchgeführt (Doenst und Schulze 2016). Vor Einbringen einer Aortenklappenprothese mittels TAVI wird zuerst die technische Durchführbarkeit überprüft und das Operationsrisiko mittels logistischem EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oder STS-Score abgeschätzt (Baumgartner et al. 2017). Der auf einer breit aufgestellten Datenbank basierende EuroSCORE schließt insgesamt 17 Faktoren, unter anderem das Vorliegen einer COPD, einer extrakardialen Arterienerkrankung, einer neurologischen Erkrankung, einer chronischen Niereninsuffizienz und vorausgegangene kardiale Eingriffe ein. Der logistische EuroSCORE wird speziell für die genauere Einschätzung von Hochrisikopatienten und somit TAVI-Kandidaten verwendet. Nachdem ein transvenöser passagerer Schrittmacher gelegt wurde, wird anschließend die native Aortenklappe durch eine Ballonvalvuloplastie gesprengt und in situ belassen. Die in einem klappentragenden Stent eingenähte Bioprothese, die im gefalteten Zustand an der Spitze des Katheters fixiert ist, wird entweder retrograd über die Arteria femoralis oder transapikal mittels Minithorakotomie oder neuerdings auch transaortal an ihrem Zielort platziert (Abb. 5). Außer diesen Zugangswegen existieren weitere, noch in der Erprobung befindliche Zugangsmöglichkeiten bei TAVI (Overtchouk et al. 2017, Bittar und Castilho 2017). Meist wird der über eine Schleuse eingebrachte transfemorale Zugang dem transapikalen und dem transaortalen vorgezogen, da er eine bessere Prognose aufweist und hier zudem keine Vollnarkose oder Thorakotomie notwendig ist (Zhao et al. 2015a). Lediglich bei kleinen peripheren Gefäßdurchmessern, ausgeprägtem Kinking der Beckengefäße oder Vorliegen einer Porzellan-Aorta werden die Letzteren favorisiert.

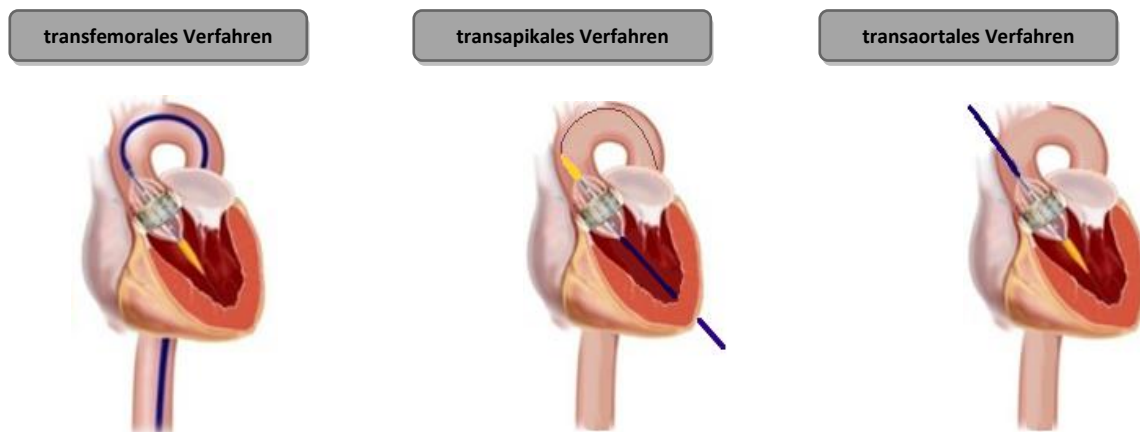


Abb. 5: Zugangsmöglichkeiten bei TAVI, modifiziert nach (Zhao et al. 2015b)

Neben zahlreichen neuen, teilweise noch im Entwicklungsstadium befindlichen Klappentypen sind zwei Klappentypen, die 2007 die CE-Zertifizierung erhalten haben, für die TAVI kommerziell verfügbar: die CoreValve® Evolut™ R (Medtronic, USA) (Abb. 6 a) und die Edwards® SAPIEN 3™ (Edwards Lifesciences, USA) (Abb. 7 a) Aortenklappenprothese, die beide Modelle der neuesten Generation ihrer Hersteller sind. Beide Klappen sind in verschiedenen Größen für den jeweiligen Durchmesser des Aortenklappenannulus und mit unterschiedlich großen Schleusen erhältlich. Die Edwards® SAPIEN 3™ Klappenprothese, deren Gerüst aus einer Kobalt-Chrom-Legierung und deren Klappe aus bovinem Perikard besteht, ist ballonexpandierbar (Abb. 7 b), wohingegen die CoreValve® Evolut™ R Klappenprothese, welche aus einer Nickel-Titan-Legierung und Schweineperikard gefertigt ist, beim Rückzug der Hülle selbst expandiert und durch das breitere distale Ende eine zusätzliche Verankerung in der Aorta ascendens bietet (Horne et al. 2014) (Abb. 6 b). Bei der Positionierung, welche mit Hilfe des passageren Schrittmachers unter Rapid Pacing erfolgt, muss bei der Edwards® SAPIEN 3™ darauf geachtet werden, dass diese nicht zu hoch implantiert wird, da sonst der Koronarfluss behindert werden kann, während das Gittergerüst der CoreValve® Evolut™ R normalerweise keine Beeinträchtigung hierfür darstellt. Die genaue Position des Katheters und der Prothese wird fluoroskopisch kontrolliert.

Zur postinterventionellen Überwachung, für den Fall möglicher AV-Blockierungen, wird der passagere Schrittmacher einige Zeit belassen (Lapp 2014). Die TAVI bringt für den Patienten nicht nur eine sofortige Besserung der Symptome, sondern auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil und eine höhere Lebensqualität (Mahmaljy und Bhimji 2017).

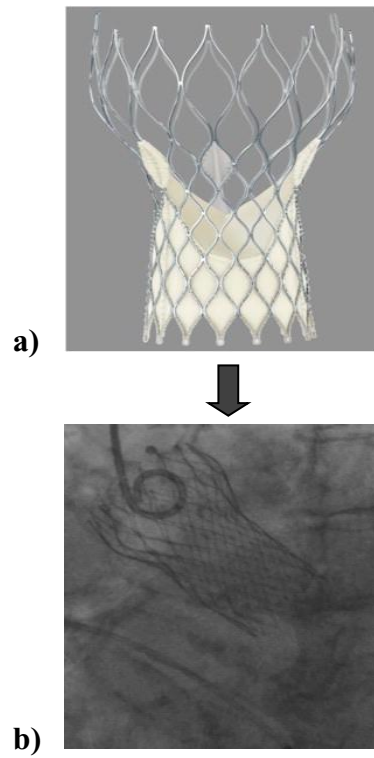


Abb. 6: Medtronic® CoreValve-Aortenklappenbioprothese **a)** Modell (Horne et al. 2014) und **b)** implantierte Klappe, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

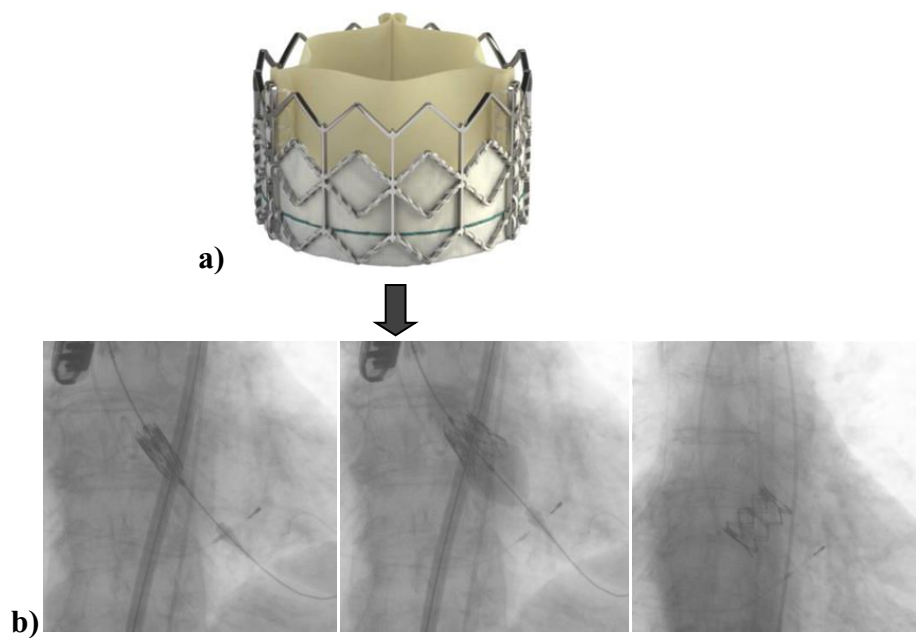


Abb. 7: Edwards® SAPIEN-Aortenklappenbioprothese **a)** Modell (Horne et al. 2014) und **b)** Implantation der Klappe, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

1.3 Aktuelle Datenlage

Für Patienten mit einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose existierte lange Zeit nur die Therapiemöglichkeit eines operativen Aortenklappenersatzes. Da dieser Eingriff bei vielen Patienten aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters und der Komorbiditäten nicht möglich war, hatten diese mit der ihnen verbleibenden medikamentösen Behandlung häufig eine schlechte Prognose (Mahmaljy und Bhimji 2017). Nach Etablierung der TAVI zeigte 2010 die prospektive, randomisierte und kontrollierte PARTNER-1-Studie (Placement of AoRtic TraNscathetER valves) erstmals eine Nicht-Unterlegenheit des perkutanen Aortenklappenersatzes mit der Edwards® SAPIEN Klappe für Hochrisikopatienten im Vergleich zum konventionellen operativen Verfahren (Leon et al. 2010). Das TAVI-Verfahren wurde anhand von 1.056 Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose aus verschiedenen Zentren in Kanada und den USA in zwei Kohorten untersucht: bei Kohorte A wurde der chirurgische Aortenklappenersatz mit der TAVI bei Patienten mit hohem operativen Risiko und bei Kohorte B wurde die medikamentöse Standardtherapie inoperabler Patienten mit der TAVI verglichen. Für beide Kohorten war der primäre Endpunkt die Gesamtmortalität nach einem Jahr, welche bei Kohorte A 24,3% bei TAVI versus 26,8% bei chirurgischem Klappenersatz betrug ($p = 0,44$), bei Kohorte B 30,7% bei TAVI versus 50,7% bei medikamentöser Standardtherapie (Lawrie 2012). Die TAVI erwies sich als ebenbürtig (Kohorte A) bzw. überlegen (Kohorte B), was sich ebenso im 5-Jahres-Follow-up bestätigte (Mack et al. 2015). Auch die CoreValve® bewies in der Pivotal-CoreValve-Hochrisiko-Studie eine Überlegenheit gegenüber der Klappenoperation (Cribier 2016). Infolge der PARTNER-1-Studie wurde die TAVI im Jahr 2011 für Patienten mit höchstem operativen Risiko und schwerer Aortenklappenstenose zugelassen; ein Jahr später genehmigte die US-Gesundheitsbehörde FDA die Methode auch für Patienten mit hohem Risiko.

Es stellte sich daraufhin die Frage, ob auch Patienten mit mittlerem operativen Risiko von einer TAVI profitieren würden. Hierauf gibt die PARTNER-2-Studie Antwort: 2.032 Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose und intermediärem Operationsrisiko aus US-amerikanischen und kanadischen Zentren wurden entweder in einer TAVI-Gruppe – unter Verwendung der Edwards® SAPIENTM XT (Klappe der zweiten Generation) – oder einer Gruppe mit chirurgischem Aortenklappenersatz randomisiert untersucht. Auch hier zeigte sich, dass die TAVI bei Patienten mit intermediärem Risiko der Klappenoperation hinsichtlich des gemeinsamen Endpunktes der Mortalität und einer

Behinderung in Folge Schlaganfalls nicht unterlegen ist ($p = 0,001$), was sich auch im 2-Jahres-Follow-up bestätigte (19,3% TAVI vs. 21,1% OP, $p = 0,25$). Die Patientenkohorte, die einen transfemorale Zugang erhielt, hatte dabei ein besseres Outcome als Patienten mit operativem Aortenklappenersatz ($p = 0,05$), wohingegen die Kohorte mit transapikalem oder transaortalem Zugang ein ähnliches Ergebnis bezüglich des Endpunktes lieferte wie die Kohorte mit Klappenoperation. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass TAVI-Patienten im Vergleich zu den chirurgischen Patienten einen geringeren mittleren Druckgradienten und eine größere Aortenklappenöffnungsfläche aufweisen, wohingegen das Auftreten eines paravalvulären Lecks häufiger bei TAVI-Patienten zu verzeichnen war. Zudem bietet die TAVI einen Vorteil hinsichtlich des Blutungsrisikos, einer akuten Niereninsuffizienz, neu aufgetretenem Vorhofflimmern sowie einer schnelleren Genesung und somit eines kürzeren Krankenhausaufenthaltes.

Da Edwards Lifesciences mittlerweile schon die dritte Generation der Aortenklappenprothese, die Edwards® SAPIEN 3™, auf den Markt bringen konnte, wurde parallel zur PARTNER-2-Studie ein Register mit dieser Klappe angelegt mit dem Ergebnis, dass auch hier die TAVI bei Patienten mit intermediärem Risiko in Bezug auf Sterblichkeit und Schlaganfälle signifikant überlegen ist ($p < 0,0001$) (Leon et al. 2016).

Im Jahr 2015 erweiterte die US-Gesundheitsbehörde FDA die Zulassung der TAVI um das sogenannte Valve-in-valve-Verfahren, das bei misslungenen Klappenimplantationen oder degenerierten biologischen Prothesen Verwendung findet, und ließ 2016 – basierend auf der PARTNER-2-Studie – die TAVI für Patienten mit intermediärem Risiko und schwerer Aortenklappenstenose zu. Laufende Studien wie die NOTION-Studie untersuchen nun die Sicherheit und Umsetzbarkeit der TAVI für symptomatische Patienten mit geringem operativen Risiko und sogar für asymptomatische Patienten (Terre et al. 2017, Sondergaard et al. 2016).

Auch ist die Gesamtmortalität nach TAVI von Interesse. Die 30-Tage-Mortalität wird in der gegenwärtigen Literatur mit 8,4% angegeben. Ein systematisches Review, in dem fast 14.000 Patienten aus 31 Studien eingeschlossen wurden, liefert folgende Langzeitergebnisse bezüglich des kumulativen Überlebens: eine 1-Jahres-Überlebensrate von 83%, 2-Jahres-Überlebensrate von 75%, 3-Jahres-Überlebensrate von 65% sowie 48% nach 5 und 28% nach 7 Jahren (Chakos et al. 2017).

Fragen, die sich uns für die Zukunft stellen, sind die Verwendung der TAVI für diese weiteren Patientenkollektive mit Augenmerk auf den Langzeitergebnissen, der Umgang mit Komorbiditäten, die Optimierung von Komplikationen und die Weiterentwicklung alternativer Zugangswege (Terre et al. 2017). Bei erwiesener Langzeithaltbarkeit ist vorauszusehen, dass die TAVI (transfemoral und in Analgosedierung) den konventionellen offen-chirurgischen Aortenklappenersatz vollständig ablösen wird. Auch jüngeren Patienten (< 60 Jahre), die bisher mit einer mechanischen Aortenklappenprothese versorgt worden sind, soll die TAVI aufgrund ihres günstigen Öffnungsquerschnitts künftig möglicherweise eine neue Therapievariante – mit Option eines Zweiteingriffs nach 10 bis 15 Jahren mittels Valve-in-valve-Verfahren – ermöglichen (Figulla und Lauten 2015). Ziel für die Zukunft wird es sein, die Sicherheit, Effektivität und Haltbarkeit der TAVI zu optimieren (Czarny und Resar 2014).

1.4 Komplikationen des Transkatheter-Aortenklappenersatzes

Zwar hat das interventionelle Verfahren der TAVI die Therapie der Aortenklappenstenose revolutioniert, trotzdem bringt es einige potentielle Komplikationen mit sich.

1.4.1 Paravalvuläre Insuffizienz

Da der Aortenannulus nicht immer einen runden Querschnitt hat, sondern ovalär angelegt sein kann oder aufgrund der Kalzifizierung eine unebene Oberfläche aufweist und die für die TAVI verwendeten Aortenklappenprothesen einen runden Querschnitt haben, kann es zu einem Patienten-Prothesen-Mismatch kommen. Das resultierende paravalvuläre Leck mit Insuffizienz der Klappenprothese tritt bei bis zu einem Viertel der TAVI-Patienten auf und ist eine häufige Komplikation nach Klappenimplantation via TAVI (Durko et al. 2017). Ursächlich können auch eine starke Verkalkung der nativen Aortenklappe, welche eine vollständige Abdichtung durch den Metallrahmen der Klappenprothese unmöglich macht sowie eine suboptimale Platzierung der Prothese sein (Kuck et al. 2015). Lange wurde berichtet, dass eine milde Protheseninsuffizienz vom Patienten toleriert wird und dessen Prognose nicht beeinflusst. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass sich selbst eine milde paravalvuläre Insuffizienz bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose prognostisch ungünstig auswirkt (Athappan et al. 2013). In der randomisierten CoreValve-Pivotal-Studie

wurde lediglich eine schwere Protheseninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Meneguz-Moreno et al. 2017).

1.4.2 Schlaganfall

Aortenklappeninterventionen werden außerdem mit zerebrovaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht, da durch die Manipulation an der degenerierten kalzifizierten Aortenklappe oder durch das Legen und Verschieben des Katheters in den arteriellen Gefäßen Ablagerungen oder Blutgerinnsel mobilisiert und im Sinne einer Embolie verschleppt werden können. Schlaganfälle sind die bedeutungsvollste Komplikation der TAVI, da zum einen mit einer höheren Mortalität, zum anderen mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität und möglicherweise bleibenden Behinderung des Patienten zu rechnen ist. Die Daten für Patienten mit hohem und intermediärem Risiko zeigen ähnliche Schlaganfall-Raten für die TAVI und die chirurgische Klappenoperation (Terre et al. 2017). Laut Transcatheter-Valve-Therapy-Register (TVT-Register) tritt ein Schlaganfall bei 2% der TAVI-Patienten und bei 1,5% der operativ versorgten Patienten auf. In den letzten Jahren wurden Systeme zum intravaskulären Schutz vor Embolien entwickelt und eingesetzt. Auch Mikroembolisationen können auftreten. Zwar haben sie keinen nachweislichen Effekt auf die Lebensqualität, ihre Langzeitfolgen sind jedoch noch nicht absehbar (Durko et al. 2017).

1.4.3 Klappenthrombose

Nach TAVI ist das Auftreten einer subklinischen Klappenthrombose möglich. Vorrangig basiert diese auf einer ineffizienten oder fehlenden Antikoagulation oder einer großen Klappengröße und kann eine hämodynamisch relevante Obstruktion oder neurologische Ereignisse zur Folge haben. Meist ist die Klappenthrombose durch eine orale Antikoagulation reversibel, die klinische Bedeutung ist jedoch nicht abschließend geklärt (Makkar et al. 2016).

1.4.4 Vaskuläre Komplikationen

Da der interventionelle Zugang der TAVI über ein Gefäß (transfemorale/transaortal) oder transapikal erfolgt, besteht die Gefahr einer Nachblutung oder Perforation. Durch die peri- und postinterventionelle Antikoagulations-Behandlung ist die Gefahr hierfür nochmals erhöht. Ist es nicht möglich, die Punktionsstelle des Gefäßes oder der Thoraxwand suffizient zu verschließen, kann ein Hämatom mit ggf. großen Einblutungen oder ein Aneurysma spurium resultieren. Im Falle einer Verletzung des Herzens durch verwendete Katheter oder Drähte ist eine Blutung in den Herzbeutel mit Folge einer Perikardtamponade möglich. Weitere Komplikationen sind die Ruptur des Aortenannulus, welche vor allem durch die Ballondilatation verursacht werden kann sowie eine iatrogene Aortendissektion. Größere Blutungskomplikationen bei TAVI kommen laut TVT-Register mit 1% Auftretenswahrscheinlichkeit vor (Durko et al. 2017).

1.4.5 Sonstige Komplikationen

Außer den bereits erwähnten Komplikationen können eine akute Niereninsuffizienz, ein akuter Myokardinfarkt, eine akute Herzinsuffizienz, eine Endokarditis oder Sepsis sowie Kreislaufstörungen oder Tod auftreten (Mahmaljy und Bhimji 2017). Auch eine Embolisation der Klappenprothese ist möglich (Kuck et al. 2015).

Eine weitere wesentliche Komplikation stellen Alterationen des Reizleitungssystems dar. Da diese im Fokus der folgenden Arbeit stehen, wird im nächsten Kapitel ausführlich darauf eingegangen.

1.5 Daten zur Schrittmacherpflichtigkeit in Abhängigkeit vom implantierten Prothesentyp

Problematisch beim Entfalten einer Klappenprothese ist die Nähe des Reizleitungssystems des Herzens zum Aortenannulus, welches hierdurch reversibel oder irreversibel beschädigt werden kann. Besonders bei der selbstexpandierenden CoreValve®-Prothese muss hierauf geachtet werden. Heikel ist vor allem der Stentkontakt mit dem Septum. Es besteht die Gefahr, dass höhergradige Herzrhythmusstörungen – häufig AV-Blockierungen und intraventrikuläre

Leitungsverzögerungen – auftreten, die die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich machen können (Lapp 2014). Unabhängige Prädiktoren hierfür sind laut neusten Analysen patientenbezogene Faktoren, vorbestehende AV-Überleitungsstörungen, die Implantationstiefe der TAVI-Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt, ein Missverhältnis zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Anulusdurchmesser sowie ein vorbestehender RSB (Kuck et al. 2015, Akin et al. 2012). Eine Metaanalyse konnte zudem ein männliches Geschlecht sowie einen intraprozeduralen AV-Block als unabhängige Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI für Patienten, die eine CoreValve® Evolut™ R-Prothese erhielten, nicht hingegen bei Implantation einer Edwards® SAPIEN 3™-Prothese, identifizieren (Siontis et al. 2014).

Bei 5-20% werden Herzrhythmusstörungen nach TAVI beobachtet und sind somit eine der am häufigsten auftretenden Komplikationen (Makki et al. 2017, Terre et al. 2017). Eine aktuelle Metaanalyse zeigt sogar eine Schrittmacher-Rate von 8-33,7% (Monteiro et al. 2017). Da AV-Blockierungen auch noch nach dem Eingriff durch eine septale Irritation möglich sind, wird der temporäre Schrittmacher nach dem Eingriff einige Tage belassen. Die Schrittmacher-Rate nach TAVI variiert unter den verschiedenen Klappenprothesen und – generationen und ist von der Implantationstechnik abhängig (Durko et al. 2017).

Die PARTNER-1-Studie veröffentlichte eine Schrittmacher-Rate für die Implantation eines permanenten Schrittmachers nach TAVI mittels ballonexpandierbarer Edwards® SAPIEN Klappe von 7%. Die Edwards® SAPIEN XT (Klappe der zweiten Generation) wies in der folgenden PARTNER-2-Studie eine Schrittmacher-Rate von 8,5%, die Edwards® SAPIEN 3™ (Klappe der dritten Generation) sogar eine Rate von 13% bezüglich Patienten mit hohem und intermediärem Risiko auf. Grund hierfür ist die voranschreitende Innovation der Klappenform, um eine signifikante paravalvuläre Reurgitation zu minimieren. In einer weiteren Studie, die 200 Patienten einschließt, konnte gezeigt werden, dass die Schrittmacherpflichtigkeit bei Patienten, die mit einer Edwards® SAPIEN 3™-Klappe versorgt worden sind, bei 9,3% lag. Beim älteren Edwards® SAPIEN XT-Modell lag die Schrittmacher-Rate hingegen bei 6,9% (Gonska et al. 2017). Eine Metaanalyse, die 41 Studien einschloss (N=11.210), zeigte eine Schrittmacher-Rate für die Edwards® SAPIEN 3™-Prothese von 6% (Siontis et al. 2014).

Im Vergleich zur Edwards® SAPIEN 3™ geht die selbstexpandierende CoreValve® Evolut™ R mit einem höheren Risiko für eine Schrittmacherpflichtigkeit und neuen LSB nach TAVI einher. Man weiß heutzutage allerdings, dass beide Komplikationen keine negativen

Auswirkungen auf das Überleben der Patienten haben (Kuck et al. 2015). Die Schrittmacher-Rate der CoreValve® Evolut™ R lag in der CoreValve-Hochrisiko-Studie bei 19,3%, in der SURTAVI-Studie für Patienten mit intermediärem Risiko bei 25,9% (Terre et al. 2017). Eine weitere Studie, die mit Daten von 9.616 Patienten aus dem TVT-Register arbeitet, konnte nachweisen, dass bei 18,3% der Patienten, die eine CoreValve® Evolut™ R-Klappenprothese erhalten haben, ein permanenter Schrittmacher implantiert wurde und 20,1% der Patienten, denen das Vorgängermodell CoreValve® implantiert wurde, einen Schrittmacher erhalten haben ($p = 0,03$) (Sorajja et al. 2017). Die oben genannte Metaanalyse von Siontis et al. ergab eine Schrittmacher-Rate nach TAVI-Aortenklappenimplantation der Medtronic CoreValve® Evolut™ R von 28% (Siontis et al. 2014).

1.6 Motivation und Zielstellung

Der breite Einsatz der TAVI gewinnt momentan zunehmend an Bedeutung und weitet sich auf immer größere Patientenkollektive aus. Daher ist die Minimierung der Komplikationen von großer Bedeutung. In letzter Zeit wurden viele Studien zur aktuellen Datenlage des perkutanen Aortenklappenersatzes durchgeführt. Diese ergaben unter anderem eine sinkende Mortalität und eine sinkende Schrittmacherpflichtigkeit nach Bioprothesenimplantation der dritten Generation (Arora und Vavalle 2017).

Unser Ziel ist es, am Universitätsklinikum Jena, als Herzzentrum mit langjähriger Erfahrung bei der Implantation von perkutanen Aortenklappen, ein Real-Life-Kollektiv von TAVI-Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose hinsichtlich ihres Outcomes und ihrer Komplikationsrate – mit Augenmerk auf der Schrittmacher-Rate nach TAVI – zu untersuchen. Anhand der Analyse verschiedener Parameter möchten wir die Schrittmacher-Rate evaluieren und Prädiktoren der postinterventionellen Herzschrittmacherpflichtigkeit identifizieren.

Hierfür wurden folgende Teilaspekte bearbeitet: Erfassung klinischer Basischarakteristika, Analyse periprozeduraler Faktoren, Untersuchung von EKG-Parametern, die Komplikationsrate im Patientenkollektiv sowie die Ermittlung von Prädiktoren für Schrittmacherimplantationen.

Das Aufdecken von Prädiktoren soll dazu dienen, künftig Patienten, bei denen es zu möglichen rhythmologischen Komplikationen während und nach TAVI kommen kann, frühzeitig zu identifizieren sowie zur Prozedur- und Therapieplanung beizutragen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die klinischen Daten von 156 Patienten erfasst, die zwischen Januar 2015 und Juni 2016 am Herzzentrum der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena (Direktor Prof. Dr. P. C. Schulze) einen transfemorale perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz mit einer Aortenklappenbioprothese der neusten Generation (CoreValve® Evolut™ R oder Edwards® SAPIEN 3™) erhalten haben. Ein positives Votum der lokalen Ethikkommission zur Durchführung unserer Untersuchungen liegt vor (Nr. 4815-06/16).

Die Auswahl und die Erhebung der Daten erfolgte anhand des SAP-Programms des Universitätsklinikums Jena. Patienten, die eine TAVI via transapikalem Zugang erhalten haben, wurden von der Erhebung ausgeschlossen, da das Outcome der verschiedenen Zugangsarten sehr unterschiedlich ausfällt. Ziel war also die Vermeidung eines prozedurbedingten Bias. Die jeweilige archivierte Patientenakte im SAP lieferte die relevanten Arztbriefe, OP-Berichte und klinischen Befunde der Vor- bzw. Nachuntersuchungen. Nachdem alle in die Analyse eingeschlossenen Patientendaten pseudonymisiert worden sind, wurde eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) angelegt, in der allgemeine Daten zum Patienten und der Form der Aortenklappenstenose, Daten zum Aortenklappenersatz, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Laborwerte, Daten zur Herzschrittmacherimplantation, EKG-Parameter, Echo-Parameter, EuroSCORE und Medikamenteneinnahme erfasst wurden. Für die EKG-Parameter wurde jeweils ein EKG vor TAVI und nach TAVI (Zeitraum > 24 h und < 72 h) befundet und danach durch einen unabhängigen erfahrenen Untersucher validiert (Tab. 2).

Beim Patientenkollektiv handelt es sich um 74 Männer und 82 Frauen mit einem Altersmedian von 80 Jahren (Spannweite 36-93 Jahre).

Tab. 2: Tabellarische Darstellung aller statistisch erhobenen Parameter der retrospektiven Analyse

Erhobene Parameter	
ALLGEMEINE PATIENTENDATEN	SCHRITTMACHERANLAGE NACH TAVI
Geschlecht	Neuer SM nach TAVI
Geburtsdatum	Implantationsdatum des SM
Implantationsdatum	Indikation für die SM-Anlage
Alter bei Implantation	SM-Modell
Symptomatik (Dyspnoe, Angina pectoris, Synkope)	Anzahl der Elektroden
Entität der AS	SM-Mode
Exitus letalis bei Eingriff	Basisfrequenz
	SM-Kontrolle nach 6 Wochen
AORTENKLAPPENERSATZ	
Valvuloplastieballongröße in mm	EKG
Klappentyp	Lagetyp prä und post (<72h) TAVI
Klappengröße in mm	Sinusrhythmus prä und post (<72h) TAVI
	Vorhofflimmern prä und post (<72h) TAVI
	Herzfrequenz prä und post (<72h) TAVI in bpm
RISIKOFAKTOREN	
Arterielle Hypertonie	PQ-Zeit prä und post (<72h) TAVI in ms
Diabetes mellitus	QRS-Zeit prä und post (<72h) TAVI in ms
Serum-Calcium in mmol/l	QTc-Zeit prä und post (<72h) TAVI in ms
GFR in ml/min	AV-Block prä und post (<72h) TAVI
	LSB prä und post (<72h) TAVI
	RSB prä und post (<72h) TAVI
KOMORBIDITÄTEN	
Aortenklappeninsuffizienz	Langzeit-EKG
Mitralklappeninsuffizienz	
Trikuspidalklappeninsuffizienz	ECHO
Pulmonalklappeninsuffizienz	Ejektionsfraktion in %
Mitralklappenstenose	Vmax in m/s
Rechtsherzinsuffizienz	MPG in mmHg
Schrittmacher vor TAVI	AKÖF in cm ²
Z.n. biologischem Aortenklappenersatz vor TAVI	Bikuspide Aortenklappe
Z.n. perkutaner Koronarintervention	Interventrikuläre Septumdicke diastolisch in mm

Erhobene Parameter	
Koronare Herzkrankheit	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke diastolisch in mm
Z.n. Bypass-Operation	Umfang Aortenklappenannulus in mm
Z.n. akutem Koronarsyndrom	Fläche Aortenklappenannulus in cm ²
Z.n. Insult	Diameter Aortenklappenannulus (3D) in mm
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Durchmesser Aortenwurzel in mm
Aszendensaneurysma der Aorta	Porzellanaorta
Maligne Erkrankung	
SCORES	
LABOR	Logistischer EuroSCORE II
Hämoglobin in mmol/l	
LDL-Cholesterin in mmol/l	MEDIKAMENTENEINNAHME
HDL-Cholesterin in mmol/l	Statin
Gesamt-Cholesterin in mmol/l	Betablocker
C-reaktives Protein in mg/l	ACE-Hemmer

2.2 Subgruppen und Zielkriterien

Innerhalb des Kollektivs wurden Subgruppen gebildet und anhand verschiedener Parameter miteinander verglichen. Hierfür wurde zuerst die Einteilung des jeweiligen Klappentyps vorgenommen und die Medtronic CoreValve® Evolut™ R der Edwards® SAPIEN 3™ Aortenklappenprothese gegenüber gestellt. Der einzig weitere Klappentyp, der im Universitätsklinikum Jena via transfemoralem Zugang Verwendung findet, die Lotus™-Klappe der Firma Boston Scientific®, wurde aufgrund zu geringer Fallzahlen von der Analyse ausgeschlossen. Die beiden Klappentypen wurden nun bezüglich verschiedener Basischarakteristika, Eingriffscharakteristika und EKG-Parameter verglichen, und es wurde geschaut, ob sie sich in einzelnen Punkten signifikant voneinander unterscheiden.

Anschließend erfolgte eine weitere Einteilung in zwei Patientengruppen: Patienten, die nach TAVI einen Herzschrittmacher erhalten haben auf der einen Seite und Patienten, die keinen Schrittmacher erhalten haben auf der anderen. Auch hier folgte ein Beurteilung verschiedener Parameter mit dem Ziel, die beiden Gruppen zu vergleichen und signifikante Unterschiede

und somit mögliche Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI zu identifizieren.

2.3 Statistik

Für die Analyse wurden die anonymisierten Patientendaten mit Hilfe des Programmes Excel (Microsoft Office Excel 2007) tabellarisch erfasst und dann in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 23.0) übertragen. Mittels SPSS erfolgte als erstes eine ausführliche deskriptive Datenanalyse. Hierbei ermittelten wir für die Erfassung der Häufigkeiten metrischer Daten Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite.

Im Rahmen der Datenkorrelation wurden verschiedene statistische Tests eingesetzt. Die Signifikanz der metrischen, nicht normalverteilten Daten wurde daraufhin anhand des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben überprüft. Für nicht-metrische Daten wurde der verteilungsunabhängige Chi-Quadrat-Test zur Bestimmung des p-Wertes verwendet. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen. Parameter, die im Gruppenvergleich (Schrittmacher- vs. Nicht-Schrittmacher-Gruppe) einen signifikanten Unterschied aufwiesen, wurden im Anschluss weiter analysiert. Anhand der multivariaten Analyse wurde mittels binär logistischer Regression mit dem Verfahren *rückwärts nach Wald* untersucht, ob Parameter mit einem Signifikanzwert von $p \leq 0,15$ unabhängige prädiktive Faktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit darstellen.

Die Ergebnisse der ausgewerteten relevanten Parameter wurden in einer Word-Datei (Microsoft Office Word 2007) in Form einer Tabelle dargestellt. Bei metrischen Daten wurden als statistische Kenngrößen Mittelwert und Standardabweichung, bei nominalen Daten der Prozentsatz des Auftretens des jeweiligen Parameters angegeben. Daraufhin folgte die grafische Darstellung der Daten mit SPSS in Form verschiedener Diagramme. Tab. 3 gibt einen Überblick über die Basischarakteristika des TAVI-Patientenkollektivs.

Tab. 3: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Basischarakteristika	N=156
Alter (Jahre)	79±7
Männliches Geschlecht, n/N (%)	74/156 (47,4)
Log. EuroSCORE	16,7±10,7
Symptomatik, n/N (%)	
asymptomatisch	9/151 (6,0)
ein Symptom	78/151 (51,7)
zwei Symptome	57/151 (37,7)
drei Symptome	7/151 (4,6)
Art. Hypertonie, n/N (%)	145/155 (93,5)
Diabetes mellitus, n/N (%)	55/154 (35,7)
Chron. Niereninsuffizienz, n/N (%)	
sehr mild	5/154 (3,2)
mild	65/154 (42,2)
moderat	67/154 (43,5)
schwer	12/154 (7,8)
sehr schwer	5/154 (3,2)
KHK, n/N (%)	96/155 (61,3)
Entität, n/N (%)	
HGAS	100/152 (65,8)
LGAS	36/152 (23,7)
PLFAS	16/152 (10,5)
Klappentyp, n/N (%)	
CoreValve EvolutR	80/156 (51,3)
Edwards SAPIEN 3	76/156 (48,7)
Klappengröße, n/N (%)	
23 mm	44/154 (28,6)
26 mm	66/154 (42,9)
29 mm	43/154 (27,9)
31 mm	1/154 (0,6)

(Prozentsatz bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

2.4 Verwendete Methoden

2.4.1 Echokardiographie

Sobald echokardiographisch die Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose gestellt wurde, klassifiziert man zunächst die Entität. Kommt eine TAVI als Therapie der Wahl in Frage, ist das Ausmessen des Aortenannulus mittels Echokardiographie von Interesse für die Wahl des Durchmessers des Valvuloplastieballons sowie der Aortenklappenbioprothese. Die Evaluation und quantitative Vermessung des Aortenklappenannulus erfolgte in unserem Zentrum entsprechend hausinterner Standards mittels 3D-TEE und nicht mittels CT, welches als Goldstandard gilt. Dies stellt sicher eine Besonderheit im von uns untersuchten Patientenkollektiv dar und soll deshalb an dieser Stelle explizit erwähnt werden (Anmerkung: Zwischenzeitlich erfolgte die Umstellung der Methode auf die CT-Evaluation, welche parallel zur 3D-TEE-Messung durchgeführt und intraindividuell hinsichtlich Gleichwertigkeit mit dieser verglichen wird).

Zur Klassifikation der Entität wird mittels Echokardiographie zunächst die maximale systolische Geschwindigkeit des Blutflusses über der Aortenklappe (V_{\max}), der mittlere systolische Druckgradient über der Klappe (MPG), die Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) sowie die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt. Die Darstellung der Anatomie und Morphologie der Aortenklappe erfolgt im B-Bildverfahren mit M-Mode, die Messung von Druckverhältnissen mittels Dopplersonografie und die Visualisierung der Strömungsverhältnisse anhand des Farbdopplers. Um die Klappenfunktion beurteilen zu können, benötigt man also die Kombination dieser verschiedenen Messungen (Baumgartner et al. 2009). Während sich eine klassische High-gradient Aortenklappenstenose mit einer $V_{\max} > 4,0$ m/s, einem MPG > 40 mmHg und einer AKÖF von $< 1,0$ cm² präsentiert, kennzeichnet eine Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose ein niedriger MPG, eine niedrige V_{\max} und eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit verminderter EF ($< 50\%$) bei kleiner AKÖF. Von einer paradoxen Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose hingegen spricht man bei niedriger V_{\max} , niedrigem MPG, kleiner AKÖF und erhaltener EF ($> 50\%$) (Lauten et al. 2014).

Das 3D-TEE kann mit Hilfe eines Matrix-Schallkopfes das gesamte Herz mehrmals pro Sekunde – auch in Bewegung – erfassen. Der Matrix-Schallkopf hat ungefähr 3.000 piezoelektrische Kristalle, die in Reihen angeordnet sind. Aus dem hiermit erzeugten Datensatz kann ein dreidimensionales Bild berechnet werden. Über den in der Speiseröhre

und somit herznah gelegenen Schallkopf werden minimaler und maximaler Diameter (Abb. 8) sowie Umfang und Fläche des Aortenannulus ausgemessen. Die genaue Messung ist wichtig, um ein mögliches Patienten-Prothesen-Mismatch und somit ein postinterventionelles paravalvuläres Leck im Sinne einer Aortenklappeninsuffizienz zu verhindern. Im Vergleich zur CT unterschätzt die 3D-TEE die Größe des Aortenannulus häufig (Podlesnikar et al. 2018).

Nachdem der Aortenannulus vermessen wurde, wird die Größe des Valvuloplastieballons und der Prothese ausgewählt. Die ballonexpandierbare Edwards® SAPIEN 3™ ist im Moment in den Größen 20, 23, 26 und 29 mm erhältlich, die selbstexpandierende Medtronic CoreValve® Evolut™ R hingegen als 23, 26, 29, 31 und 34 mm Klappenprothese. Alle Klappenprothesen werden mit 14-16 French Schleusen eingebracht (Salemi und Worku 2017).

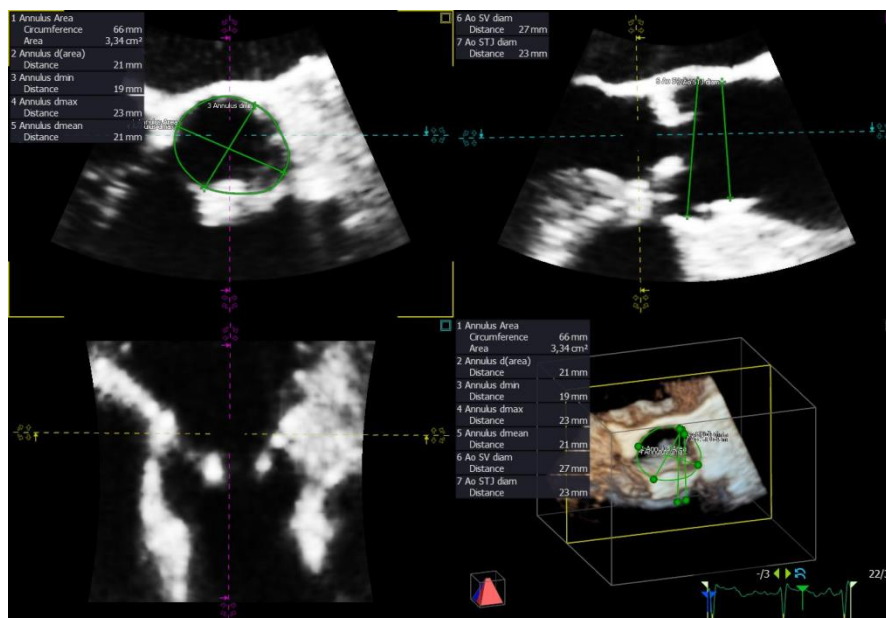


Abb. 8: Echokardiographische Messung des Aortenannulus (3D-TEE) (Quelle: UKJ, Kardiologie)

2.4.2 Elektrokardiographie

Die elektrische Aktivität des Herzens kann mittels EKG (Elektrokardiogramm) über Elektroden auf der Haut des Patienten gemessen und als Kurve aufgezeichnet werden. Das EKG gibt Auskunft über den Lagetyp des Herzens, den Rhythmus, die Herzfrequenz sowie die Zeiten der einzelnen Abschnitte der Erregungsausbreitung bzw. -rückbildung. So können

die PQ-, QRS- und QTc-Zeit bei jedem Patienten bestimmt werden. Die QTc-Zeit ist im Vergleich zur QT-Zeit frequenzkorrigiert.

All diese Parameter haben wir für jeden Patienten in einem EKG vor TAVI und in einem EKG nach TAVI (Zeitraum > 24 h und < 72 h) manuell gemessen und bestimmt. Außerdem zeigte sich hierbei, ob Patienten unter Vorhofflimmern, einem AV-Block, einem Schenkelblock oder höhergradigen Herzrhythmusstörungen leiden. Unser besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf das EKG, welches vor TAVI geschrieben wurde, bei denjenigen Patienten, die nach TAVI einen dauerhaften Herzschrittmacher erhalten haben. Damit versuchen wir, mögliche Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI identifizieren zu können. Zudem interessiert uns die Herzaktivität des jeweiligen Patienten im Verlauf, also vor und nach Aortenklappenersatz.

Im Folgenden sind Beispiелеktrokardiogramme jeweils vor und nach TAVI gezeigt: Patient 1 hat nach der TAVI einen permanenten Schrittmacher aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks III° benötigt (Abb. 9), Patient 2 zeigt dagegen einen neu aufgetretenen LSB als mögliche (mildere) Folge der perkutanen Aortenklappenimplantation (Abb. 10).

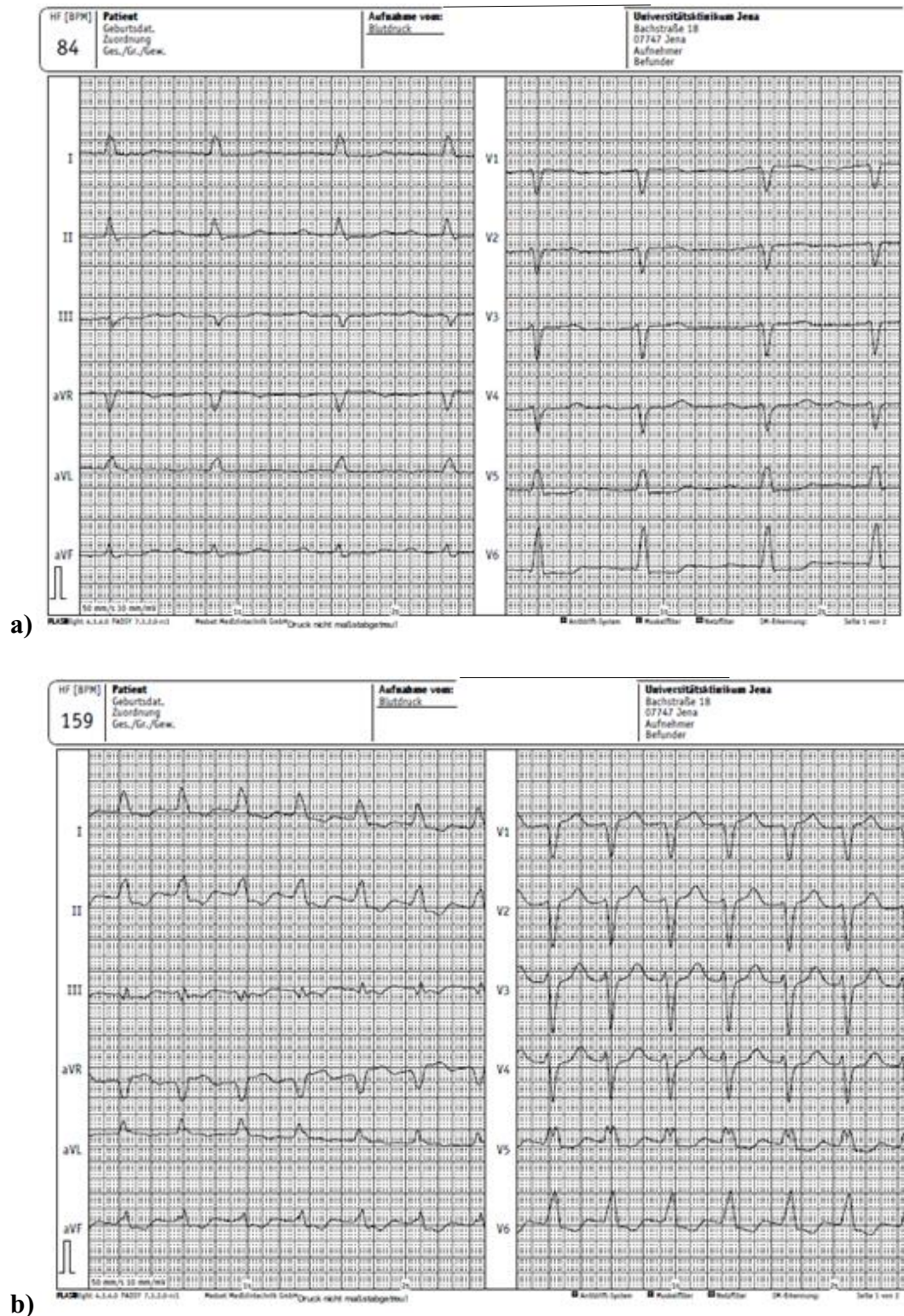
Patient 2:

Abb. 10: a) EKG 2 Tage prä TAVI b) EKG 2 Tage post TAVI (LSB) (Quelle: UKJ, Kardiologie)

2.4.3 Logistischer EuroSCORE

Der EuroSCORE I (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein Scoring-System zur Risikostratifizierung herzchirurgischer Eingriffe in Europa. Er wurde im Jahr 1999 basierend auf einer Anzahl von 19.030 Patienten in 128 Herzzentren und 8 europäischen Ländern im Rahmen einer Studie entwickelt, nachdem signifikante Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität nach einer Herzoperation identifiziert wurden (Roques et al. 1999).

2011 erschien schließlich der modifizierte EuroSCORE II, der auch für die Abschätzung der postinterventionellen Mortalität bei TAVI-Verfahren Anwendung findet. Neben der üblichen additiven existiert eine logistische Version, welche das Risiko bei Hochrisikopatienten genauer abschätzen kann und daher bevorzugt bei TAVI-Patienten angewendet wird. Beide Varianten sind auf ein logarithmisches Regressionsmodell zurückzuführen. Die Summe der Score-Punkte des additiven EuroSCORE ergibt das ungefähre Risiko als Prozentangabe (Nashef et al. 1999). Von einem geringen Risiko, innerhalb von 30 Tagen nach einem herzchirurgischen Eingriff zu versterben, spricht man bei einem EuroSCORE II von $< 4\%$; bei $4-9\%$ handelt es sich um ein mittleres und bei $> 9\%$ um ein hohes Risiko (Stahli et al. 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) rät zur TAVI bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ≥ 75 Jahre mit einem logistischen EuroSCORE II ≥ 20 und bei Patienten ≥ 85 Jahre auch unabhängig vom EuroSCORE (Baumgartner et al. 2017).

Im Vergleich zur beobachteten 30-Tage-Mortalität soll der logistische EuroSCORE II die Sterblichkeit eher überschätzen. Auch in der von uns durchgeführten retrospektiven Analyse wurde für jeden Patienten der logistische EuroSCORE II mit Hilfe des Online-Kalkulators (Quelle: <http://www.euroscore.org/calcg.html>) ausgerechnet (Tab. 4).

Tab. 4: Parameter zur Erfassung des logistischen EuroSCORE II (Quelle: <http://www.euroscore.org/calcge.html>)

Logistischer EuroSCORE II	
PATIENT	KARDIAL
Alter (in Jahren)	instabile Angina pectoris (ja/nein)
Geschlecht (m/f)	eingeschränkte EF (< 30%, 30-50%, > 50%)
COPD (ja/nein)	frischer Myokardinfarkt (ja/nein)
extrakardiale Arterienerkrankung (ja/nein)	pulmonale Hypertonie (ja/nein)
neurologische Erkrankung (ja/nein)	OPERATION
vorangegangene Perikarderöffnung (ja/nein)	Notfallindikation (ja/nein)
präoperatives Kreatinin > 200 µmol/l (ja/nein)	Kombinationseingriff: kein isolierter ACVB-Eingriff (ja/nein)
akute Endokarditis (ja/nein)	thorakaler Aorteneingriff (ja/nein)
präoperativ Intensivpatient (ja/nein)	Postinfarkt-VSD (ja/nein)

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Zunächst erfolgt die Darstellung einiger Basischarakteristika der 156 analysierten TAVI-Patienten.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt des Eingriffs bei 79 Jahren, der Median bei 80. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt und der älteste 93. Das Histogramm zeigt die Altersverteilung des Patientenkollektivs (Abb. 11). Die Gesamtzahl von N=156 teilte sich auf einen Anteil von 82 (52,6%) Frauen und 74 (47,4%) Männer auf (Abb. 12). Der Boxplot stellt das Alter getrennt nach Geschlecht dar (Abb. 13). Bei den Frauen lag der Median bei 81 Jahren (57; 90), bei den Männern bei 79 Jahren (36; 93).

3.1.2 Symptomatik

Zur Beurteilung der Symptomatik des jeweiligen Patienten wurde sowohl quantitativ als auch qualitativ erfasst, welche der folgenden Symptome der Patient aufwies: Synkope, Dyspnoe und Angina pectoris. Von den 151 Patienten, bei denen hierzu Angaben vorlagen, hatten 78 Patienten (51,7%) ein Symptom, 57 Patienten (37,7%) zwei und 7 Patienten (4,6%) drei Symptome. 9 Patienten (6,0%) waren asymptomatisch (Abb. 14).

Bei der qualitativen Analyse zeigte sich, dass das häufigste allein auftretende Symptom Dyspnoe war, worunter 76 Patienten litten. Lediglich 2 Patienten hatten ausschließlich eine Synkope und nur 1 Patient verspürte Angina pectoris. 39 der Patienten, die zwei Symptome aufwiesen, hatten Angina pectoris und Dyspnoe, 17 eine Synkope und Dyspnoe. Nur 1 Patient hatte eine Synkope und Angina pectoris. Alle drei Symptome manifestierten sich bei 7 Patienten (Abb. 15).

3.1.3 Entität der Aortenklappenstenose

Hinsichtlich der Entitäten zeigten sich klare Unterschiede zwischen den 152 Patienten (von 4 Patienten lagen im SAP keine Echokardiographiedaten vor, weshalb eine weitere Einteilung

der Aortenklappenstenose nicht möglich war). 79 Patienten (65,8%), also rund zwei Drittel, wiesen eine klassische High-gradient Aortenklappenstenose auf, gefolgt von circa einem Viertel – genauer 36 Patienten (23,7%) – die eine Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose hatten. Nur bei 16 Patienten (10,5%) zeigte sich eine paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose (Abb. 16).

3.1.4 Implantierter Klappentyp und verwendete Klappengrößen

In dieser retrospektiven Analyse wurden nur die Patienten mit transfemoralem perkutanen Aortenklappenersatz untersucht, die eine Medtronic CoreValve® Evolut™ R oder Edwards® SAPIEN 3™-Aortenklappenbioprothese erhalten haben, da andere am Zentrum implantierte Klappentypen zahlenmäßig als zu gering angesehen wurden, um suffiziente Aussagen zu erhalten. Die Verteilung der implantierten Klappentypen war ausgewogen: 80 Patienten erhielten eine Medtronic CoreValve® Evolut™ R (51,3%), 76 Patienten eine Edwards® SAPIEN 3™ (48,7%) (Abb. 17). Außerdem ist dargestellt, wie sich der Klappentyp bezogen auf die Entität der Aortenstenose verteilte (Abb. 18).

Die benötigte Größe des Diameters des Valvuloplastieballons und der Aortenklappenbioprothese sind von Patient zu Patient verschieden und orientieren sich an den gemessenen Werten der echokardiographischen Evaluation vor TAVI. Die beiden Tabellen stellen die in Jena von Januar 2015 bis Juni 2016 verwendeten Ballons (Tab. 5) sowie Klappenprothesen dar (Tab. 6).

3.1.5 Herzschrittmacherindikation nach TAVI

Bei 28 der 156 Patienten wurde die Indikation für einen Herzschrittmacher nach TAVI gestellt. Dies entspricht einer Schrittmacher-Rate von 17,9% am Universitätsklinikum Jena im untersuchten Zeitraum (Abb. 19).

3.1.6 Überblick allgemeine Daten

Um einen besseren Überblick zu ermöglichen, fasst Tab. 7 die wichtigsten Informationen zum Patientenkollektiv noch einmal zusammen.

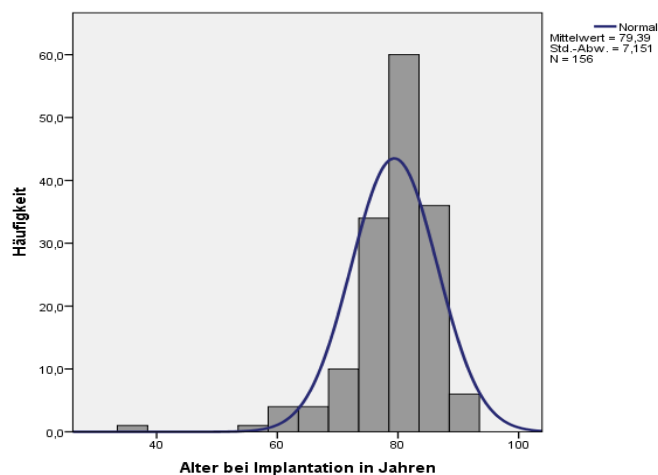


Abb. 11: Altersverteilung

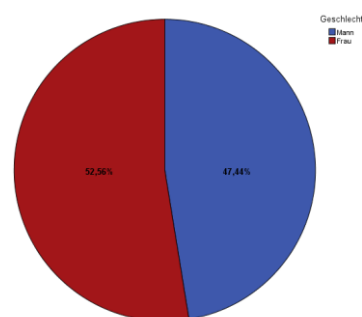


Abb. 12: Geschlechterverteilung

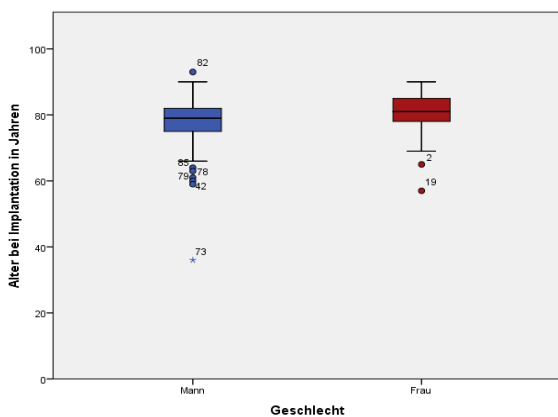


Abb. 13: Lebensalter getrennt nach Geschlecht

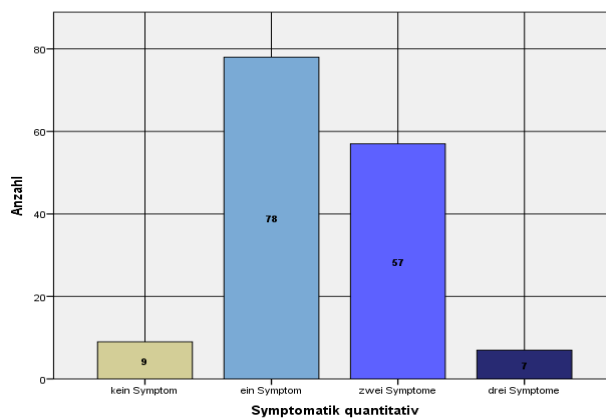


Abb. 14: quantitative Symptomatik

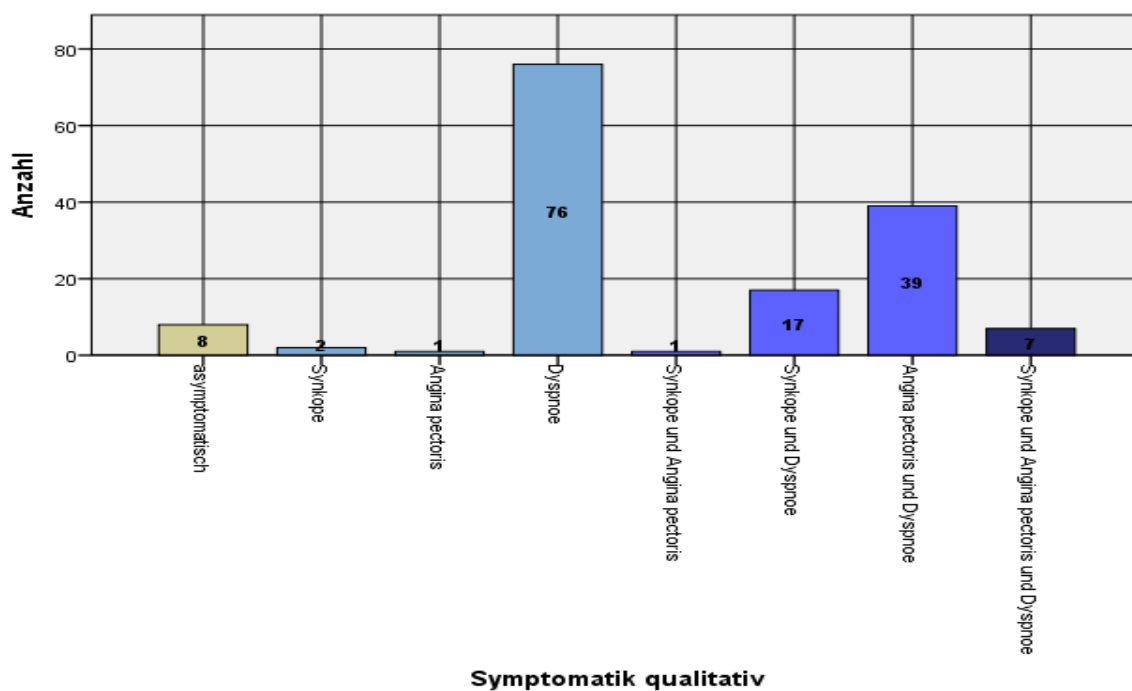


Abb. 15: qualitative Symptomatik

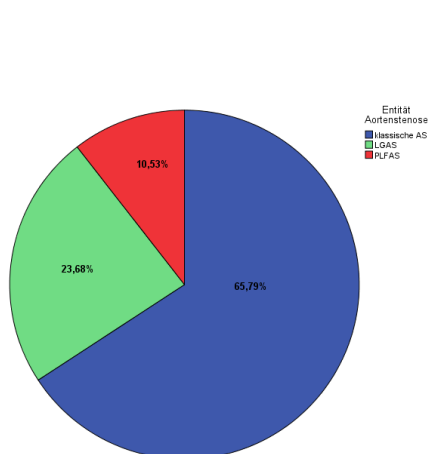


Abb. 16: Entität der Aortenklappenstenose

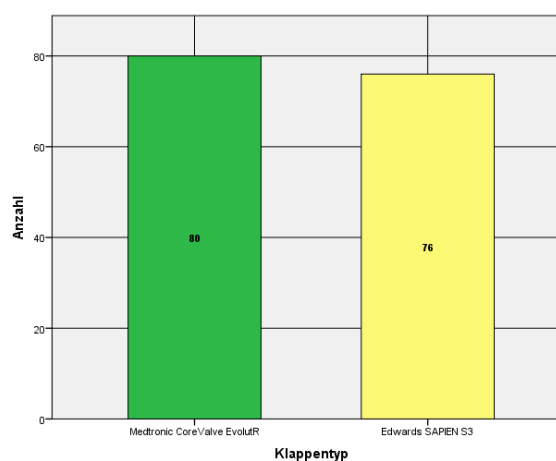


Abb. 17: Verteilung des Klappentyps

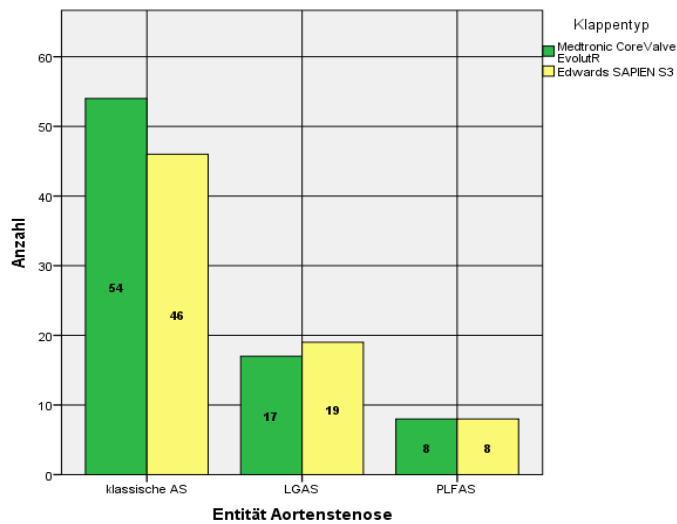


Abb. 18: Entität der Aortenklappenstenose getrennt nach Klappentyp

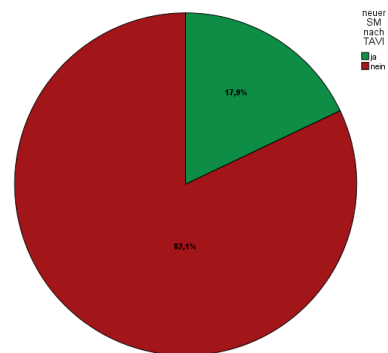


Abb. 19: Schrittmacher-Rate nach TAVI

Tab. 5: Größe des Valvuloplastieballons

Ballongröße	alle (N=136)	Core Valve (N=69)	ES3 (N=67)
16 mm, n/N (%)	2/136 (1,5)	0/69 (0,0)	2/67 (3,0)
18 mm, n/N (%)	9/136 (6,6)	5/69 (7,2)	4/67 (6,0)
20 mm, n/N (%)	47/136 (34,6)	18/69 (26,1)	29/67 (43,3)
22 mm, n/N (%)	34/136 (25,0)	27/69 (39,1)	7/67 (10,4)
23 mm, n/N (%)	18/136 (13,2)	2/69 (2,9)	16/67 (23,9)
24 mm, n/N (%)	14/136 (10,3)	13/69 (18,8)	1/67 (1,5)
25 mm, n/N (%)	11/136 (8,1)	3/69 (4,3)	8/67 (11,9)
26 mm, n/N (%)	1/136 (0,7)	1/69 (1,4)	0/67 (0,0)

Tab. 6: Größe der Aortenklappenprothese

Klappengröße	alle (N=154)	Core Valve (N=80)	ES3 (N=74)
23 mm, n/N (%)	44/154 (28,6)	10/80 (12,5)	34/74 (46,0)
26 mm, n/N (%)	66/154 (42,9)	34/80 (42,5)	32/74 (43,2)
29 mm, n/N (%)	43/154 (27,9)	35/80 (43,8)	8/74 (10,8)
31 mm, n/N (%)	1/154 (0,6)	1/80 (1,2)	0/74 (0,0)

Tab. 7: Allgemeine Daten des Patientenkollektivs

<i>Allgemeine Daten</i>	<i>N=156</i>
Alter (Jahre)	79±7
Männliches Geschlecht, n/N (%)	74/156 (47,4)
Symptomatik, n/N (%)	
asymptomatisch	9/151 (6,0)
ein Symptom	78/151 (51,7)
zwei Symptome	57/151 (37,7)
drei Symptome	7/151 (4,6)
Entität, n/N (%)	
HGAS	100/152 (65,8)
LGAS	36/152 (23,7)
PLFAS	16/152 (10,5)
Klappentyp, n/N (%)	
CoreValve EvolutR	80/156 (51,3)
Edwards SAPIEN 3	76/156 (48,7)
Ballon, n/N (%)	
16 mm	2/136 (1,5)
18 mm	9/136 (6,6)
20 mm	47/136 (34,6)
22 mm	34/136 (25,0)
23 mm	18/136 (13,2)
24 mm	14/136 (10,3)
25 mm	11/136 (8,1)
26 mm	1/136 (0,7)
Klappengröße, n/N (%)	
23 mm	44/154 (28,6)
26 mm	66/154 (42,9)
29 mm	43/154 (27,9)
31 mm	1/154 (0,6)
SM-Indikation, n/N (%)	28/156 (17,9)

(Prozentsatz bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

3.2 Vergleich nach Klappentyp

Nachdem zuerst das gesamte Patientenkollektiv untersucht wurde, wurden im nächsten Schritt die Patienten nach implantiertem Klappentyp (Medtronic CoreValve® Evolut™ R oder Edwards® SAPIEN 3™) aufgeteilt und anhand der folgenden klinischen Basischarakteristika analysiert. Mittels statistischer Tests wurde nach signifikanten Unterschieden ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Gruppen gesucht.

3.2.1 Basischarakteristika

Tab. 8 veranschaulicht die jeweiligen Basischarakteristika der beiden Gruppen und den Signifikanzwert (p-Wert). Außerdem sind die Merkmale aller Patienten zum Vergleich mit dargestellt. Der logistische EuroSCORE ($p = 0,032$) (Abb. 20) und eine vorbestehende pAVK ($p = 0,001$) (Abb. 21) wiesen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der implantierten Aortenklappenprothese auf.

3.2.2 Eingriffscharakteristika

Die Analyse der periprozeduralen Faktoren der beiden Gruppen sowie der p-Wert sind in Tab. 9 dargestellt. Zum Vergleich sind außerdem alle Patienten mit aufgeführt. Lediglich der Mittelwert der beiden Klappengrößen unterschied sich signifikant voneinander in den beiden Gruppen ($p < 0,01$) (Abb. 22).

3.2.3 EKG-Parameter

In Tab. 10 werden diverse EKG-Parameter zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen. Für jeden Patienten wurde je ein EKG vor TAVI und eines nach TAVI (Zeitraum > 24 h und < 72 h) ausgewertet. Zudem sind alle Patienten zusammen zum Vergleich mit dargestellt. Das Auftreten eines neuen LSB nach TAVI war zwischen den beiden Klappentypen signifikant verschieden ($p = 0,039$) (Abb. 23).

Tab. 8: Basischarakteristika getrennt nach Klappentyp

Basischarakteristika	alle (N=156)	Core Valve (N=80)	ES3 (N=76)	p-Wert
Alter (Jahre)	79±7	80±6	79±8	n. s.
Männliches Geschlecht, n/N (%)	74/156 (47,4)	42/80 (52,5)	32/76 (42,1)	n. s.
Log. EuroSCORE	16,7±10,7	18,1±10,7	15,2±10,5	0,032
Symptome, n/N (%)				n. s.
asymptomatisch	9/151 (6,0)	5/78 (6,4)	4/73 (5,5)	
ein Symptom	78/151 (51,7)	41/78 (52,6)	37/73 (50,7)	
zwei Symptome	57/151 (37,7)	29/78 (37,2)	28/73 (38,4)	
drei Symptome	7/151 (4,6)	3/78 (3,8)	4/73 (5,5)	
KHK, n/N (%)	96/155 (61,3)	50/80 (62,5)	45/75 (60,0)	n. s.
Z.n. Koronar-intervention, n/N (%)				
PCI	51/155 (32,9)	27/80 (33,8)	24/75 (32,0)	n. s.
koronarer Bypass	20/155 (12,9)	14/80 (17,5)	6/75 (8,0)	n. s.
Z.n. biol. AKE, n/N (%)	10/154 (6,5)	8/79 (10,1)	2/75 (2,7)	n. s.
pAVK, n/N (%)	20/154 (13,0)	17/79 (21,5)	3/75 (4,0)	0,001
Diabetes mellitus, n/N (%)	55/154 (35,7)	28/79 (35,4)	27/75 (36,0)	n. s.
Art. Hypertonie, n/N (%)	145/155 (93,5)	74/80 (92,5)	71/75 (94,7)	n. s.
Chron. Niereninsuffizienz, n/N (%)				n. s.
sehr mild	5/154 (3,2)	2/79 (2,5)	3/75 (4,0)	
mild	65/154 (42,2)	36/79 (45,6)	29/75 (38,7)	
moderat	67/154 (43,5)	32/79 (40,5)	35/75 (46,7)	
schwer	12/154 (7,8)	6/79 (7,6)	6/75 (8,0)	
sehr schwer	5/154 (3,2)	3/79 (3,8)	2/75 (2,7)	

Basischarakteristika	alle (N=156)	Core Valve (N=80)	ES3 (N=76)	p-Wert
Medikation, n/N (%)				
Statin	122/154 (79,2)	64/79 (81,0)	58/75 (77,3)	n. s.
Betablocker	123/154 (79,9)	67/79 (84,8)	56/75 (74,7)	n. s.
ACE-Hemmer	83/154 (53,9)	37/79 (46,8)	46/75 (61,3)	n. s.
IVSDd > 11mm, n/N (%)	128/135 (94,8)	66/71 (93,0)	62/64 (96,9)	n. s.
LVPWd > 11mm, n/N (%)	117/132 (88,6)	59/70 (84,3)	58/62 (93,5)	n. s.

(Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

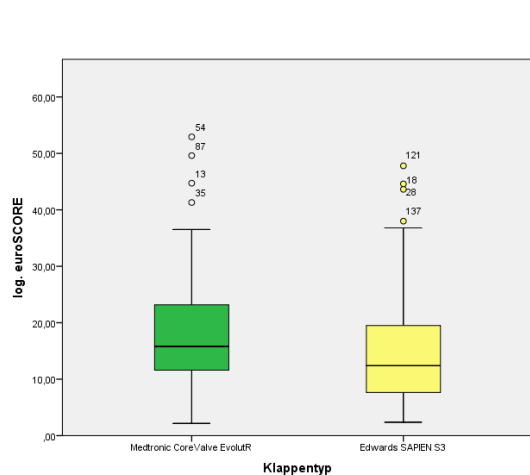


Abb. 20: logistischer EuroSCORE
getrennt nach Klappentyp

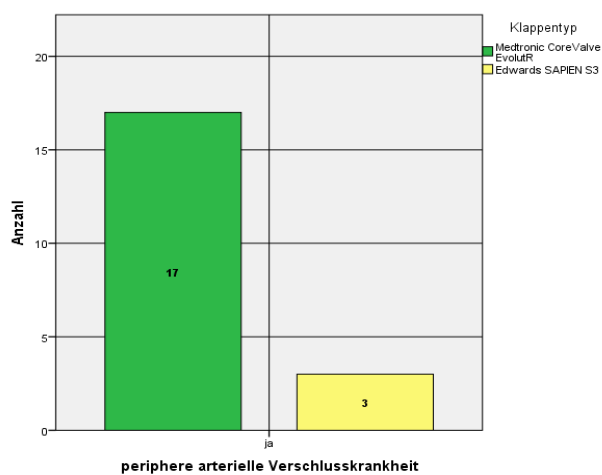


Abb. 21: pAVK prä TAVI
getrennt nach Klappentyp

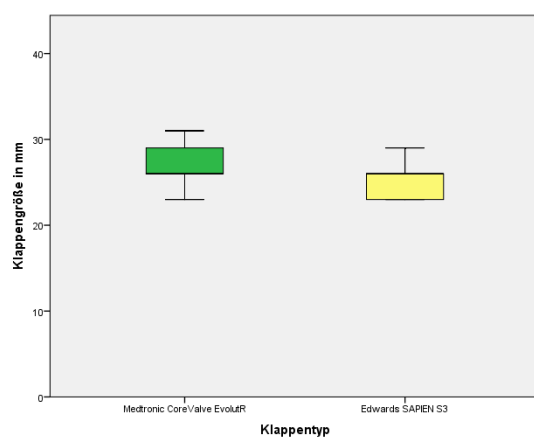


Abb. 22: Klappengröße
getrennt nach Klappentyp

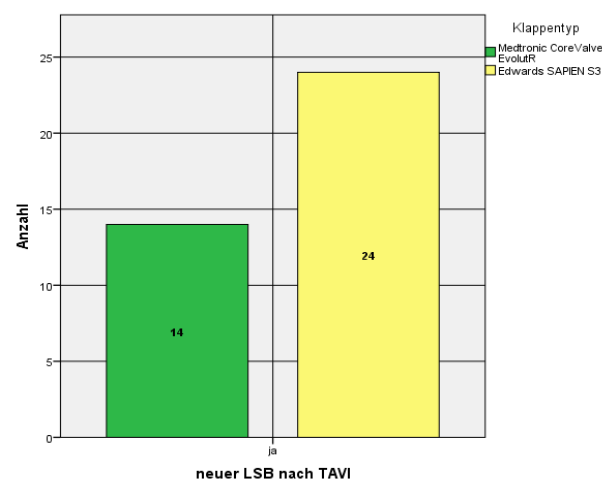


Abb. 23: neuer LSB post TAVI
getrennt nach Klappentyp

Tab. 9: Eingriffscharakteristika getrennt nach Klappentyp

Eingriffscharakteristika	alle (N=156)	Core Valve (N=80)	ES3 (N=76)	p-Wert
Entität, n/N (%)				n. s.
HGAS	100/152 (65,8)	54/79 (68,4)	46/73 (63,0)	
LGAS	36/152 (23,7)	17/79 (21,5)	19/73 (26,0)	
PLFAS	16/152 (10,5)	8/79 (10,1)	8/73 (11,0)	
Ballon, n/N (%)	21,6±2,0	21,8±1,9	21,3±2,2	n. s.
16 mm	2/136 (1,5)	0/69 (0,0)	2/67 (3,0)	
18 mm	9/136 (6,6)	5/69 (7,2)	4/67 (6,0)	
20 mm	47/136 (34,6)	18/69 (26,1)	29/67 (43,3)	
22 mm	34/136 (25,0)	27/69 (39,1)	7/67 (10,4)	
23 mm	18/136 (13,2)	2/69 (2,9)	16/67 (23,9)	
24 mm	14/136 (10,3)	13/69 (18,8)	1/67 (1,5)	
25 mm	11/136 (8,1)	3/69 (4,3)	8/67 (11,9)	
26 mm	1/136 (0,7)	1/69 (1,4)	0/67 (0,0)	
Klappengröße, n/N (%)	26±2,0	27±2,0	25±2,0	<0,01
23 mm	44/154 (28,6)	10/80 (12,5)	34/74 (46,0)	
26 mm	66/154 (42,9)	34/80 (42,5)	32/74 (43,2)	
29 mm	43/154 (27,9)	35/80 (43,8)	8/74 (10,8)	
31 mm	1/154 (0,6)	1/80 (1,2)	0/74 (0,0)	
SM-Indikation, n/N (%)	28/156 (17,9)	15/80 (18,8)	13/76 (17,1)	n. s.

(Prozentsatz bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

Tab. 10: EKG-Parameter getrennt nach Klappentyp

<i>EKG-Parameter</i>	<i>alle (N=156)</i>	<i>Core Valve (N=80)</i>	<i>ES3 (N=76)</i>	<i>p-Wert</i>
HF prä (min ⁻¹)	72±17	71±16	73±18	n. s.
HF post (min ⁻¹)	76±16	77±19	75±12	n. s.
PQ prä (ms)	175±34	173±32	176±37	n. s.
PQ post (ms)	195±49	195±49	194±50	n. s.
neuer AV-Block I° , n/N (%)	18/141 (12,8)	13/72 (18,1)	5/69 (7,2)	n. s.
neuer AV-Block III° , n/N (%)	12/141 (8,5)	7/72 (9,7)	5/69 (7,2)	n. s.
QRS prä (ms)	104±24	108±27	100±19	n. s.
QRS post (ms)	119±29	117±30	121±28	n. s.
neuer LSB , n/N (%)	38/139 (27,3)	14/71 (19,7)	24/68 (35,3)	0,039
neuer RSB , n/N (%)	4/139 (2,9)	2/71 (2,8)	2/68 (2,9)	n. s.
QTc prä (ms)	423±38	429±40	418±36	n. s.
QTc post (ms)	442±38	448±42	437±34	n. s.
VHF prä , n/N (%)	39/121 (32,2)	12/42 (28,6)	19/58 (32,8)	n. s.
VHF post , n/N (%)	43/122 (35,2)	15/42 (35,7)	20/59 (33,9)	n. s.

(Prozentsatz bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

3.3 Vergleich nach Herzschrittmacherindikation

Anschließend wurden die Patienten, die nach TAVI einen Schrittmacher erhalten haben, den restlichen Patienten gegenüber gestellt. Ziel war es, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich allgemeiner Daten, Eingriffscharakteristika und EKG-Parameter vor TAVI zu ermitteln und somit Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit zu identifizieren. Dargestellt sind die beiden Gruppen sowie der Signifikanzwert. Fett gedruckte Werte zeigen signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich ($p \leq 0,05$). Für die im Folgenden durchgeführte binäre logistische Regressionsanalyse (s. 3.4) haben wir die Signifikanzschwelle der zu analysierenden Parameter zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI auf $p \leq 0,15$ gesenkt. Diese Werte sind in der folgenden Tabelle kursiv gedruckt (Tab. 11).

Es war auffällig, dass sich die Herzfrequenz (min^{-1}) der Schrittmacher-Gruppe im EKG vor TAVI signifikant von der Nicht-Schrittmacher-Gruppe unterschieden hat ($p = 0,02$) (Abb. 24). Ebenso zeigte sich im EKG vor TAVI ein signifikanter Unterschied bei der Dauer der PQ-Zeit (ms) ($p = 0,014$) (Abb. 25) zwischen den beiden Gruppen. Ein AV-Block I°, also ein PQ-Intervall > 200 ms, bei dem jede Vorhofaktion auf die Kammer übergeleitet wird, war im EKG vor TAVI signifikant verschieden bei Patienten mit und Patienten ohne Herzschrittmacherindikation ($p = 0,042$) (Abb. 26). Des Weiteren stellte sich ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich eines kompletten RSB, bei dem die Erregungsleitung des rechten Tawara-Schenkels gestört ist, im EKG vor TAVI heraus ($p = 0,005$) (Abb. 27).

Tab. 11: Nicht-Schrittmacher-Gruppe und Schrittmacher-Gruppe im Vergleich

<i>Relevante Parameter</i>	<i>Non-SM (N=128)</i>	<i>SM (N=28)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter (Jahre)	79±8	80±5	n. s.
Männliches Geschlecht , n/N (%)	61/128 (47,7)	13/28 (46,4)	n. s.
Log. EuroSCORE	16,8±10,8	16,4±10,5	n. s.
Symptome , n/N (%)			n. s.
asymptomatisch	8/123 (6,5)	1/28 (3,6)	
ein Symptom	65/123 (52,8)	13/28 (46,4)	
zwei Symptome	45/123 (36,6)	12/28 (42,9)	
drei Symptome	5/123 (4,1)	2/28 (7,1)	
Entität , n/N (%)			
HGAS	79/124 (63,7)	21/28 (75,0)	n. s.
LGAS	31/124 (25,0)	5/28 (17,9)	n. s.
PLFAS	14/124 (11,3)	2/28 (7,1)	n. s.
Klappentyp , n/N (%)			
Core Valve EvolutR	65/128 (50,8)	15/28 (53,6)	n. s.
Edwards SAPIEN 3	63/128 (49,2)	13/28 (46,4)	n. s.
Ballon (mm)	21,5±2,0	22,0±2,4	n. s.
Klappengröße (mm)	26,0±2,3	26,5±2,3	n. s.
Art. Hypertonie , n/N (%)	118/127 (92,2)	27/28 (96,4)	n. s.
Diabetes mellitus , n/N (%)	41/126 (32,5)	14/28 (50,0)	0,081

<i>Relevante Parameter</i>	<i>Non-SM (N=128)</i>	<i>SM (N=28)</i>	<i>p-Wert</i>
Chron. Niereninsuffizienz, n/N (%)			n. s.
sehr mild	5/126 (4,0)	0/28 (0,0)	
mild	50/126 (39,7)	15/28 (53,6)	
moderat	54/126 (42,9)	13/28 (46,4)	
schwer	12/126 (9,5)	0/28 (0,0)	
sehr schwer	5/126 (4,0)	0/28 (0,0)	
Z.n. biol. AKE, n/N (%)	10/126 (7,9)	0/28 (0,0)	<i>0,123</i>
KHK, n/N (%)	78/127 (61,4)	17/28 (60,7)	<i>0,118</i>
Lagetyp prä, n/N (%)			
ürt	1/88 (1,1)	1/24 (4,2)	n. s.
RT	0/88 (0,0)	0/24 (0,0)	n. s.
ST	7/88 (8,0)	3/24 (12,5)	n. s.
IT	26/88 (29,5)	3/24 (12,5)	n. s.
LT	36/88 (40,9)	12/24 (50,0)	<i>0,126</i>
ült	18/88 (20,5)	5/24 (20,8)	<i>0,085</i>
HF prä (min⁻¹)	74±18	66±13	0,02
PQ prä (ms)	170±35	187±29	0,014
AV-Block I° prä, n/N (%)	9/100 (9,0)	7/26 (26,9)	0,042
QRS prä (ms)	102±24	110±24	<i>0,069</i>
kLSB prä, n/N (%)	16/97 (16,5)	4/26 (15,4)	n. s.
LAHB prä, n/N (%)	6/97 (6,2)	0/26 (0,0)	n. s.
kRSB prä, n/N (%)	2/97 (2,1)	4/26 (15,4)	0,005
Bifasz. Block prä, n/N (%)	2/97 (2,1)	1/26 (3,8)	n. s.
QTc prä (ms)	424±39	423±36	n. s.
VHF prä, n/N (%)	34/97 (35,1)	5/24 (20,8)	n. s.
IVSDd > 11mm, n/N (%)	102/109 (93,6)	26/26 (100,0)	n. s.
LVPWDd > 11 mm, n/N (%)	94/107 (87,9)	23/25 (92,0)	n. s.
Betablocker, n/N (%)	100/126 (79,4)	23/28 (82,1)	n. s.

(Prozentsatz bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

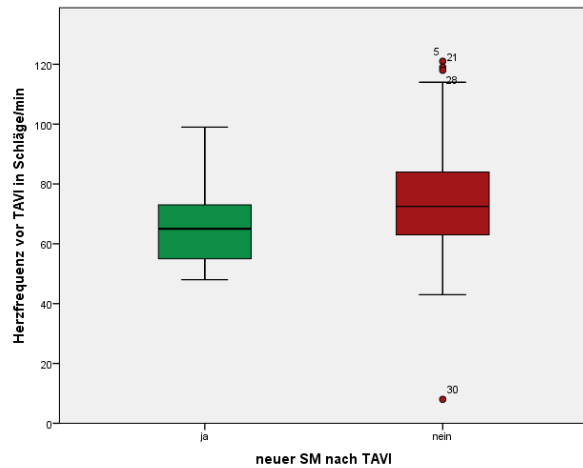


Abb. 24: Herzfrequenz prä TAVI
getrennt nach SM-Indikation

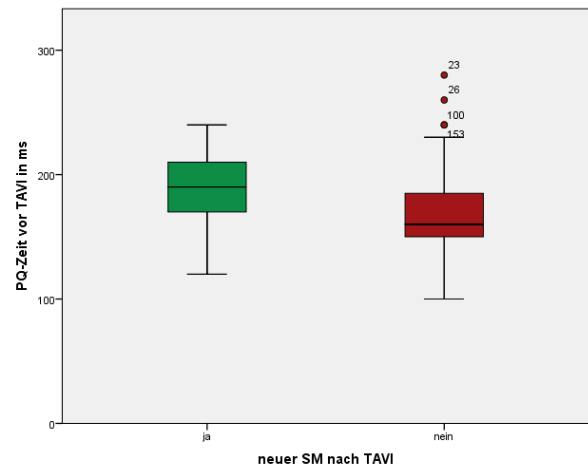


Abb. 25: PQ-Zeit prä TAVI
getrennt nach SM-Indikation

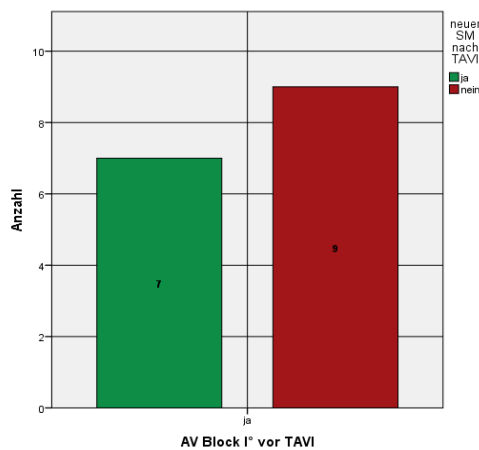


Abb. 26: AV-Block I° prä TAVI
getrennt nach SM-Indikation

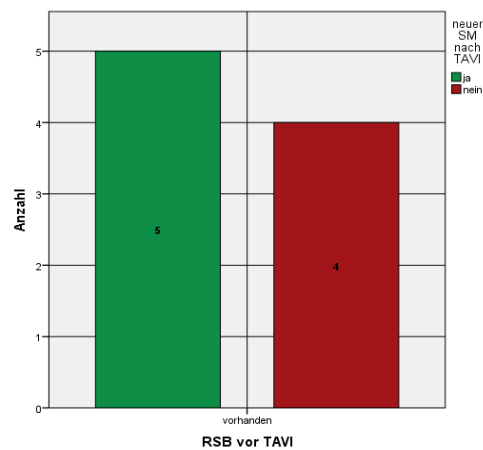


Abb. 27: RSB prä TAVI
getrennt nach SM-Indikation

3.4 Binäre logistische Regressionsanalyse

Um Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach perkutanem Aortenklappenersatz zu bestimmen, haben wir im nächsten Schritt geschaut, ob die Parameter, die einen Signifikanzwert von $p \leq 0,15$ in der Analyse der Schrittmacher-Patienten aufwiesen, unabhängige Faktoren für eine Schrittmacherindikation darstellen.

Dazu wurden diese Parameter (Tab. 11) einer multivariaten Analyse unterzogen. Unter Verwendung einer binären logistischen Regression, die *rückwärts nach Wald* durchgeführt

wurde, wurde der statistisch signifikante Einfluss der oben genannten Parameter (unabhängige Variablen) auf die abhängige Variable *neuer Schrittmacher nach TAVI* untersucht. Die Wald-Statistik testet die Nullhypothese rückwärtsgerichtet anhand schrittweiser Variablenauswahl.

Die Methode lieferte das Ergebnis, dass ausschließlich ein AV-Block I° im EKG vor TAVI einen unabhängigen Prädiktor für eine Herzschrittmacherindikation nach TAVI darstellt ($p = 0,044$). Das Odds Ratio für einen AV-Block I° vor TAVI ($\text{Exp (B)} = 3,427$) besagt, dass die Chance, einen Herzschrittmacher nach TAVI zu benötigen, bei Patienten mit AV-Block I° vor TAVI 3,427 mal so hoch ist wie bei Patienten, die keinen AV-Block I° im EKG vor TAVI zeigten.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, bei den 156 Patienten, die am Universitätsklinikum Jena von Januar 2015 bis Juni 2016 einen transfemorale perkutanen Aortenklappenersatz erhalten haben, Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI aufzudecken.

Der Altersmedian der 82 Frauen und 74 Männer lag bei 80 Jahren. Die Herzschrittmacherrate nach TAVI betrug 17,9%. Parameter, die sich zwischen den beiden verwendeten Klappentypen (Medtronic CoreValve® Evolut™ R oder Edwards® SAPIEN 3™) signifikant unterschieden, waren der *log. EuroSCORE* ($p = 0,032$), eine vorbestehende *pAVK* ($p = 0,0001$), der Mittelwert der *Klappengröße* der Prothese ($p < 0,01$) sowie ein neuer *LSB* nach TAVI ($p = 0,039$).

Signifikant verschieden waren im Vergleich der Nicht-Schrittmacher-Gruppe zur Schrittmacher-Gruppe folgende Parameter im EKG vor TAVI: die *Herzfrequenz* ($p = 0,02$), die *PQ-Zeit* ($p = 0,014$), ein *AV-Block I°* ($p = 0,042$) und ein *RSB* ($p = 0,005$).

Die multivariate Analyse ergab, dass lediglich ein *AV-Block I° vor TAVI* im EKG einen unabhängigen Prädiktor für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI darstellte.

4 Diskussion

Da der perkutane Aortenklappenersatz als Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz nicht nur für Hochrisikopatienten zunehmend an Bedeutung gewinnt, besteht ein großes wissenschaftlich-klinisches Interesse an der Evaluierung dieser Methode und ihrer stetigen Weiterentwicklung. Um die Behandlung der TAVI Patienten immer weiter zu optimieren, ist es wichtig, die TAVI Outcome-Daten eines Herzzentrums im Vergleich zu Daten anderer Herzzentren und den großen TAVI-Studien kritisch zu betrachten. In dieser Arbeit wurden die Outcome-Daten von Patienten, die am Universitätsherzzentrum Jena eine TAVI erhielten, mit Fokus auf die TAVI-assoziierte Schrittmacherpflichtigkeit beleuchtet.

4.1 Allgemeine Bewertung

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Innerhalb der letzten Jahrzehnte zeigte sich eine Verschiebung des prognostisch relevanten Symptombeginns bei Patienten mit hochgradiger degenerativer Aortenklappenstenose in ein deutlich höheres Lebensalter: während Patienten 1968 im Alter von durchschnittlich 60 Jahren erste Symptome zeigten, ist dies im Jahr 2014 erst bei einem Durchschnittsalter von 80 Jahren der Fall (Widder und Bauersachs 2014). Grund hierfür ist vor allem die stetig besser werdende medizinische Versorgung und somit höhere Lebenserwartung. Während der Anteil der > 65-Jährigen im Jahr 1950 bei 10% lag, waren es 2000 bereits 17%. Für das Jahr 2050 wird mit einem Anteil dieser Altersklasse von 33% gerechnet (Abb. 28).

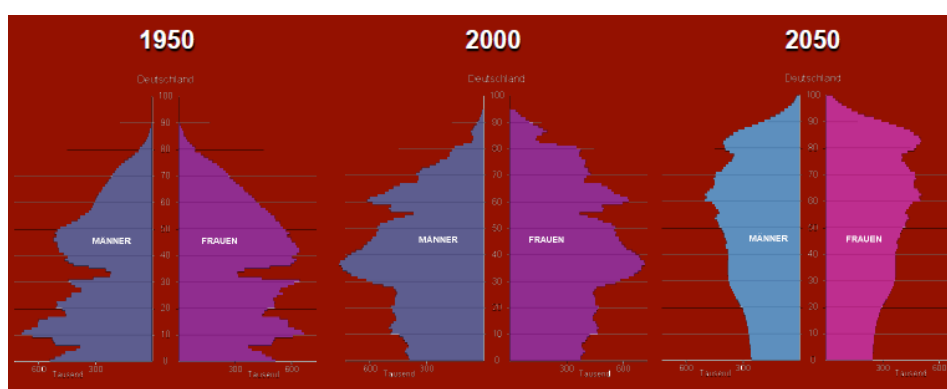


Abb. 28: Anteil der > 65-Jährigen in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt, 2018: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>)

Das durchschnittliche Alter des TAVI-Patientenkollektivs am UKJ betrug 79 Jahre. Dies ist mit dem Durchschnittsalter der Patientenkollektive der großen Studien vergleichbar: 82 Jahre bei Patienten der PARTNER-2-A-Studie (Edwards® SAPIEN 3™) und 79 Jahre bei Patienten der SURTAVI-Studie (Medtronic CoreValve® Evolut™ R) (Terre et al. 2017). Eine Erhebung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen zeigt für Deutschland im Jahr 2016 ein Durchschnittsalter von 81 Jahren für alle transfemorale TAVI-Eingriffe (Gaede et al. 2017). Diese Ergebnisse konnten auch von einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2013 aus den USA (N=1.011) bei Patienten mit intermediärem Risiko aus 57 Herzzentren bestätigt werden: durchschnittlich waren die TAVI-Patienten 81,5 Jahre alt (Leon et al. 2016).

Auffällig ist, dass das Minimum des Patientenalters bei 36 Jahren lag. Dieser Patient stellte im Vergleich zum restlichen Kollektiv einen Ausreißer dar. Die TAVI-Indikation wurde hier als Einzelfallentscheidung im Heart-Team bei Z.n. biologischem Aortenklappenersatz als Valve-in-valve-Prozedur bei erhöhtem Risiko einer Re-OP und ablehnender Haltung des Patienten bei erneutem offen-chirurgischen Eingriff gestellt. Abgesehen von diesem einen Patienten war das Alter normalverteilt.

Hinsichtlich des Geschlechts fällt auf, dass in Jena mehr Frauen als Männer eine TAVI erhalten haben (52,56% Frauen vs. 47,44% Männer). Eine randomisierte Studie aus den USA von 2009 zeigt hingegen einen Männeranteil von 57,8% (N=348) (Smith et al. 2011), eine andere von 2013 einen Anteil von 54,2% (N=1.011) (Leon et al. 2016). Allgemein kann man sagen, dass der Geschlechteranteil weitestgehend ausgeglichen ist.

4.1.2 Symptomatik

Hinsichtlich des Auftretens von Symptomen fällt auf, dass Dyspnoe das häufigste singular auftretende Symptom war. Dieses ist gleichzeitig auch mit der schlechtesten Prognose der drei Kardinalsymptome (Angina pectoris, Belastungsdyspnoe, Schwindel oder Synkopen) assoziiert (Widder und Bauersachs 2014). In unserem Patientenkollektiv traten Symptome häufiger singular als in Kombination auf. Es ist also wichtig, Symptome – insbesondere Zeichen einer Herzinsuffizienz – ernst zu nehmen und frühzeitig an eine mögliche Aortenklappenstenose zu denken. Eine koreanische Studie (N=498) untersuchte Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose von 2003 bis 2009 hinsichtlich echokardiographischer

Auffälligkeiten und teilte diese nach Symptomen in Gruppen ein (Park et al. 2013). Keine Symptome traten bei 68,5%, Dyspnoe bei 14,7%, Angina pectoris bei 6,4% und Synkopen bei 3,0% der Patienten auf. Bei 7,4% manifestierten sich gleichzeitig Dyspnoe und Angina pectoris. Wie auch in unserem Patientenkollektiv traten Symptome in dieser Studie häufiger singulär als in Kombination auf. Dyspnoe war sowohl in dieser Studie als auch in unserer Analyse das am häufigsten singulär vorkommende Symptom einer schweren Aortenklappenstenose. Weiterhin stellte die Kombination aus Dyspnoe und Angina pectoris in beiden Patientenkollektiven die größte Gruppe der in Kombination auftretenden Symptome dar.

4.1.3 Entität der Aortenklappenstenose

Erwartungsgemäß machte die Entität der klassischen High-gradient Aortenklappenstenose mit 65,8% den größten Anteil der drei Entitäten aus. Eine Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose tritt für gewöhnlich bei rund 20% der Patienten auf (ten Freyhaus und Baldus 2016). Auch in unserem Patientenkollektiv lag diese Entität wie erwartet bei 23,7%.

Wider Erwarten gering war hingegen der Anteil der Patienten, die unter einer paradoxen Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose litten: nur bei 10,5% zeigte sich eine solche, obwohl sie in der Literatur mit 20% (ten Freyhaus und Baldus 2016) bis 35% (Widder und Bauersachs 2014) angegeben wird. Für diese Auffälligkeit gibt es sicherlich viele Gründe. Es wäre selbstverständlich möglich, dass im von uns untersuchten Kollektiv die Inzidenz aufgrund unbekannter Faktoren niedriger war als in anderen Kollektiven. Grundsätzlich ist in diesem Zusammenhang allerdings auch zu sagen, dass die paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose schwierig zu diagnostizieren ist. Da der Habitus des Patienten sehr unterschiedlich sein kann, sollte statt auf den Wert der Aortenklappenöffnungsfläche auf das Verhältnis von Aortenklappenöffnungsfläche/Körperoberfläche zurückgegriffen werden, welches $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ betragen sollte, um die Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose zu stellen. Ebenso stellen eine unkontrollierte arterielle Hypertonie, deren niedriger transvalvulärer Fluss aufgrund der nachlassenden Windkesselfunktion der Aorta zu einem niedrigeren Gradienten führt sowie echokardiographische Messfehler, die durch unterschiedliche Untersucher verursacht werden können, mögliche Gründe für das abweichende Ergebnis dar (ten Freyhaus und Baldus 2016).

4.1.4 Implantierter Klappentyp und verwendete Klappengrößen

Die Verteilung des Prothesentyps war in unserem Patientenkollektiv ausgeglichen: 51,3% Medtronic CoreValve® Evolut™ R und 48,7% Edwards® SAPIEN 3™ Transkatheter-Aortenklappenimplantationen. Die Wahl der Klappenprothese hängt von den Erfahrungen des jeweiligen Herzzentrums ab. Faktoren wie die Anatomie der Femoralarterie und der Aortenwurzel, die Anulusgröße, Gefäßkalzifizierungen, die Lage der Koronarostien und eine bikuspidale Aortenklappe sind für die Entscheidung ausschlaggebend (Kilic und Yilmaz 2017). Weiterhin wird bei Vorliegen eines ovalären Querschnitts des Aortenanus (im Vergleich zum runden) die selbstexpandierende Medtronic CoreValve® bevorzugt eingesetzt. Auch die Symmetrie des Verkalkungsmusters der Aortenklappe ist von Bedeutung. Befindet sich an jeder Tasche der nativen Aortenklappe ungefähr gleich viel Kalk, greift man eher zur ballonexpandierbare Edwards® SAPIEN-Aortenklappenprothese. Bei asymmetrischem Verkalkungsmuster kommt – aus Angst einer Anulusruptur durch das Aufdehnen des Ballons der Edwards® SAPIEN-Klappe – hingegen die Medtronic CoreValve® zum Einsatz (Pasic et al. 2015). Besteht eine ausgeprägte Verkalkung des linksventrikulären Ausflusstrakts, favorisiert man ebenso die Medtronic CoreValve®, da es sonst möglich wäre, dass Kalk durch die Ballondilatation beim Einbringen der Edwards® SAPIEN-Aortenklappenprothese in den linksventrikulären Ausflusstrakt gepresst werden könnte, was mit einer höheren Schrittmacher-Rate einhergehen würde (Webb et al. 2014).

Während einige Jahre zuvor Klappengrößen mit einem Diameter von 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm auf dem Markt verfügbar waren, besteht mittlerweile auch die Möglichkeit der Implantation einer 34 mm Klappe (Kilic und Yilmaz 2017). Die Größe der Einführungssysteme konnte von 24 French auf 18 French (Figulla und Lauten 2015) und schließlich auf 14 French reduziert werden (Ben-Shoshan et al. 2017). Eine französische Studie aus dem Jahr 2013 zeigte – verglichen mit unserer Analyse von 2015/2016 – eine ähnliche Verteilung der verwendeten Klappengrößen: 33,6% vs. 27,9% (23 mm), 46,9% vs. 42,9% (26 mm), 17,5% vs. 27,9% (29 mm) und 2,1% vs. 0,6% (31 mm) (Avinée et al. 2016). In Jena fanden also weniger 23 mm Klappen Verwendung, was damit begründet werden kann, dass in der französischen Studie deutlich mehr Edwards® Klappen (im Jahr 2013 im Vgl. zu CoreValve® in 23 mm verfügbar) implantiert wurden, bei uns die Verteilung der Klappentypen jedoch ausgeglichen war. Die 23 mm CoreValve® wurde erst im März 2014 CE-zertifiziert.

4.1.5 Herzschrittmacherindikation nach TAVI

Als eine der Hauptkomplikationen eines perkutanen Transkatheteraortenklappenersatzes ist die Herzschrittmacherpflichtigkeit nach diesem Eingriff von besonderem Interesse. Zur Schrittmacherindikation nach TAVI gibt es viele Studien sowie Metaanalysen, deren Schrittmacher-Raten deutlich divergieren. In Jena konnten wir im Patientenkollektiv unserer retrospektiven Analyse eine Herzschrittmacher-Rate von 17,9% ausmachen.

Eine schweizer Metaanalyse aus dem Jahr 2013, die 41 Studien (N=11.210) zur Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI-Aortenklappenersatz untersuchte, ergab eine Schrittmacher-Rate von 17,0% (Siontis et al. 2014). Beim Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) werden alle TAVI-Eingriffe für Deutschland registriert. Im Jahr 2015 lag die Schrittmacher-Rate des Registers (N=13.132) bei 12,6%, 2016 (N=15.043) betrug sie 11,4% (Gaede et al. 2017). Ursächlich für die jährlich sinkende Schrittmacherpflichtigkeit der TAVI-Patienten ist die stetige Weiterentwicklung der Prothesen und Implantationstechniken. Eine US-amerikanische Studie, die die Jahre 2011 bis 2016 einschließt (N=171), zeigte eine Rate von 14,0% postinterventionellen Schrittmacherimplantationen (Makki et al. 2017). Die Schrittmacher-Rate der offenchirurgischen Behandlung hingegen lag je nach Studie zwischen 5,0 und 6,6%, also deutlich unter derjenigen einer TAVI (Durko et al. 2017).

Im Vergleich zur gegenwärtigen Literatur fand sich am Universitätsklinikum Jena im untersuchten Zeitraum eine relativ hohe Herzschrittmacher-Rate nach TAVI. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass im Sinne der Patientensicherheit eine niederschwellige und eher großzügige Indikationsstellung erfolgte. Einzelne Patienten mit bifaszikulärem Block (RSB mit LAHB) wurden bereits vor TAVI präventiv mit einem Herzschrittmacher versorgt, um die potentiell tödlichen Komplikationen einer Asystolie oder eines kompletten AV-Blocks bei diesem fragilen Patientenkollektiv zu minimieren. Eine brasilianische Studie (N=670) bestätigt eine signifikant höhere SM-Rate bei Patienten mit RSB oder bifaszikulärem Block im EKG vor TAVI im Vergleich zu anderen Herzrhythmusstörungen (Monteiro et al. 2017). Die Indikation für einen Herzschrittmacher nach TAVI-Intervention wird am häufigsten aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks III° oder LSB gestellt (Akin et al. 2012, Makki et al. 2017, Siontis et al. 2014).

Ein Herzschrittmacher therapiert nicht nur neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, welche durch die TAVI verursacht worden sind und unmittelbar im Anschluss an diese auftreten,

sondern hat auch präventiven Charakter hinsichtlich symptomatischer bis hin zu tödlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen, welche erst im weiteren Verlauf auftreten können. Relativierend muss angemerkt werden, dass in einer Studie mit 1.556 TAVI-Patienten und einer Schrittmacher-Rate von 15,4% kein signifikanter Unterschied der Schrittmacher-Patienten im Vergleich zu den Nicht-Schrittmacher-Patienten im 22-Monats-Follow-up bezüglich Gesamtmortalität oder Herzinsuffizienz bestand (Urena et al. 2014).

Da die TAVI künftig auch für Patienten mit moderatem oder gar geringem perioperativen Risiko ermöglicht werden soll, wird angestrebt, Komplikationsraten – wie die einer Herzschrittmacherpflichtigkeit – jenen einer offenen Operation anzupassen (Arora und Vavalle 2017). Die Notwendigkeit, die Schrittmacherpflichtigkeit bei jüngeren Patienten (niedrige Risikogruppen) zu reduzieren, wird dadurch unterstrichen, dass zu den Langzeitfolgen einer Schrittmacherimplantation bei jüngeren Patienten noch keine Ergebnisse vorliegen (Urena et al. 2014).

4.2 Bewertung nach Klappentyp

4.2.1 Basischarakteristika

Zwischen den beiden Klappentypen gab es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des logistischen EuroSCORE, welcher die 30-Tage-Mortalität nach TAVI abschätzt. Es ist allerdings fraglich, ob diesem Unterschied allzu große Bedeutung beigemessen werden sollte, da dem logistischen EuroSCORE eine logistische Regression und keine Normalverteilung zugrunde liegt und Ausreißer das Ergebnis erheblich beeinflussen können. Dies erklärt auch die relativ große Standardabweichung bei statistischen Erhebungen zum logistischen EuroSCORE. Das IQTIG rät dazu, bei Patienten > 75 Jahren und log. EuroSCORE > 10, eine TAVI der offen-chirurgischen Variante vorzuziehen. Die Daten des IQTIG zeigten für 2014, 2015 und 2016 den größten Anteil der TAVI-Patienten mit einem log. EuroSCORE im Bereich von > 10% und < 20% (Gaede et al. 2017). Auch in unserem Patientenkollektiv lag der Mittelwert bei 16,7. Im Gegensatz dazu veröffentlichten Smith et al. einen log. EuroSCORE, der bei 348 TAVI-Patienten mit Edwards®-Klappenersatz bei 29,3 lag (Smith et al. 2011).

Unter den analysierten Parametern der Basischarakteristika hat sich auch eine vorbestehende pAVK als signifikant unterschiedlich in Bezug auf den Klappentyp herausgestellt. Interessant zu wissen wäre daher gewesen, nach welchen Gesichtspunkten der jeweilige Klappentyp für den jeweiligen TAVI-Patienten ausgewählt wurde, um Rückschlüsse auf das Auftreten einer pAVK ziehen zu können.

Eine randomisierte Studie aus den USA und Kanada untersuchte 1.011 TAVI-Patienten mit intermediärem Risiko und schwerer Aortenklappenstenose in 57 Herzzentren von 2011 bis 2013 (Leon et al. 2016). Die Rate an TAVI-Patienten, die unter einer pAVK litten, lag bei 27,9% und unterschied sich von der chirurgischen Vergleichsgruppe (N=1.021) signifikant. In unserem Patientenkollektiv war der Prozentsatz an TAVI-Patienten, welche eine pAVK haben, mit 13,0% (beide Klappentypen) hingegen wesentlich geringer. Dies könnte dem Umstand geschuldet sein, dass Leon et al. eine deutlich größere Anzahl an Patienten untersucht haben, aber auch dem möglicherweise unterschiedlich ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil der USA bzw. Kanada und Deutschland (Levi et al. 2002).

4.2.2 Eingriffscharakteristika

Die Verteilung der Entitäten in den beiden Gruppen war für die beiden Klappentypen größtenteils gleich. Bei genauerer Betrachtung der Eingriffscharakteristika fällt jedoch auf, dass sich die Klappengröße zwischen den beiden Klappentypen signifikant voneinander unterscheidet. Grund hierfür könnte sein, dass die beiden Klappen in verschiedenen Größen verfügbar sind und somit unterschiedliche Anulusdiameter abdecken. Klappen von Edwards® wurden in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm verwendet, CoreValve®-Klappen hingegen in den Größen 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm.

Was den Klappentyp bei Schrittmacher-Patienten betrifft, wird den selbstexpandierenden Klappenprothesen von Medtronic® eine höhere Rate an Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI zugeschrieben als den ballonexpandierbaren Klappen von Edwards® (Arora et al. 2017). Dies könnte daran liegen, dass der Druck, der auf das Reizleitungssystem des Herzens ausgeübt wird, bei den selbstexpandierenden Klappen nicht so gut steuerbar ist wie bei den ballonexpandierbaren und somit mehr Schaden auf das Gewebe ausübt. Da die Medtronic CoreValve® Evolut™ R-Prothese bei asymptomatischem Verkalkungsmuster der Aortenklappe einer Edwards® SAPIEN 3™-Prothese häufig vorgezogen wird, ist die Chance

einer resultierenden Schrittmacherpflichtigkeit aufgrund des ungleichmäßig verteilten Drucks auf die angrenzenden Strukturen erhöht. Zudem wurde der Durchmesser der Medtronic CoreValve® Evolut™ R im Schnitt größer gewählt als der der Edwards® SAPIEN 3™.

Die SURTAVI-Studie (TAVI vs. OP) zeigte eine Schrittmacher-Rate der Medtronic CoreValve® Evolut™ R von 26,7% (Durko et al. 2017). Auch die ADVANCE-Studie, welche 5-Jahres-Schrittmacher-Raten der CoreValve® Klappen von 33,7% lieferte, konnte dies bestätigen (Arora und Vavalle 2017). Eine US-amerikanische Studie (N=240), die ausschließlich Edwards® SAPIEN 3™-Klappen einschloss, ermittelte eine Schrittmacher-Rate nach TAVI von 14,6% (Maeno et al. 2017). Cribier gab 2016 in einem Paper zum aktuellen Stand der TAVI-Entwicklung und deren Komplikationen eine Schrittmacher-Rate für Edwards® von 3-12% und eine für CoreValve® von 16-35% an (Cribier 2016). Die beiden großen TAVI-Studien für Patienten mit intermediärem Risiko ergaben folgende Schrittmacher-Raten: 8,5% für die Edwards® SAPIEN XT™ in der PARTNER-2-Studie und 25,9% für die Medtronic CoreValve® Evolut™ R in der SURTAVI-Studie (Durko et al. 2017). Hinsichtlich der Schrittmacher-Raten im Zuge der Weiterentwicklung der Klappenprothesen (dritte Generation) gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben (geringere, unveränderte, teilweise sogar höhere Schrittmacher-Raten), sodass hier keine abschließende Einschätzung erfolgen kann (Gaede et al. 2017, Arora und Vavalle 2017, Ben-Shoshan et al. 2017).

Im Gegensatz zu den Herzschrittmacher-Raten der aktuellen Literatur konnten wir am Universitätsklinikum Jena eine sehr ausgeglichene und somit von der aktuellen Datenlage abweichende Verteilung der beiden Klappentypen hinsichtlich der Schrittmacher-Rate unseres Patientenkollektivs nach TAVI ermitteln: 18,8% Medtronic CoreValve® Evolut™ R versus 17,1% Edwards® SAPIEN 3™.

4.2.3 EKG-Parameter

Im EKG zeigte sich zwischen den beiden Gruppen lediglich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines neuen LSB nach TAVI (Zeitraum > 24 h und < 72 h). Durch die Alteration des intraventrikulären Reizleitungssystems beim Einbringen der Aortenklappenprothese kann es zum postinterventionellen LSB kommen, welcher zusammen mit einem neu aufgetretenen AV-Block die häufigste elektrophysiologische Komplikation

nach TAVI darstellt. Die Verletzbarkeit des linken Tawaraschenkels hängt damit zusammen, dass dieser im linken Teil des ventrikulären Septums sehr oberflächlich verläuft (Siontis et al. 2014). In unserem Patientenkollektiv tritt ein neuer LSB nach TAVI in 27,3% der Fälle auf, wohingegen in der aktuellen Literatur von einem Anteil von 50-70% die Rede ist (Karyofillis et al. 2018).

Das Auftreten eines LSB nach TAVI wird mit einer tieferen Prothesenimplantation assoziiert und ist unter den beiden Klappentypen unterschiedlich stark ausgeprägt: die Edwards® SAPIEN 3™ zeigt eine Rate neuer LSB von 8-30%, bei Verwendung der Medtronic CoreValve® Evolut™ R treten diese hingegen bei 25-85% der Patienten auf (Karyofillis et al. 2018). Im Gegensatz dazu fanden wir einen neuen LSB nach TAVI bei den von uns analysierten Patienten bei 35,3% der Edwards® SAPIEN 3™ Patienten und bei 19,7% der Medtronic CoreValve® Evolut™ R-Patienten. Dies ist nicht unbedingt zu erwarten gewesen, da die selbstexpandierende Medtronic® Klappe dazu neigt, mehr Druck auf das umliegende Gewebe – und somit auf das Reizleitungssystem – auszuüben und damit eher zu Schenkelblöcken führt. Auch wurde der Durchmesser der Medtronic CoreValve® Evolut™ R-Prothese (im Vgl. zur Edwards® SAPIEN 3™-Prothese) am UKJ im untersuchten Zeitraum im Schnitt größer gewählt, was für ein höheres potentiell Risiko einer Schädigung des Reizleitungssystems sprechen würde. Jedoch ist die Implantation der Klappenprothese unter anderem von der Erfahrung des Operators abhängig, was eine mögliche Komponente zur Erklärung für diese unerwartete Verteilung der LSB-Rate nach TAVI darstellen könnte. Faktoren wie die Beachtung einer exakten Positionierung hinsichtlich der Implantationshöhe sowie die sorgfältige Auswahl von Klappentyp und –größe nach exaktem präinterventionellen Sizing können eine Erklärung hierfür sein.

4.3 Bewertung nach Herzschrittmacherindikation

In unserem Patientenkollektiv waren die Schrittmacher-Patienten im Vergleich zu den Nicht-Schrittmacher-Patienten durchschnittlich ein Jahr älter. Eine deutsche retrospektive Studie von 2008 verglich 23 Schrittmacher-Patienten, die via TAVI eine Medtronic® CoreValve-Prothese erhielten, mit 22 Nicht-Schrittmacher-Patienten. Das Durchschnittsalter der Schrittmacher-Patienten lag hier bei 81 Jahren. Während in unserem Kollektiv 46,4% der Schrittmacher-Patienten männlich waren, lag der Anteil in dieser Studie bei 43,5%. Deutlich unterschied sich allerdings der Mittelwert des logistischen EuroSCORE voneinander, der bei

den Schrittmacher-Patienten in der Studie bei 24,0 und in unserer Analyse bei 16,4 lag (Akin et al. 2012).

Die Verteilung der Entitäten zwischen Schrittmacher- und Nicht-Schrittmacher-Patienten war in unserer Analyse ausgeglichen. Unter den Schrittmacher-Patienten gab es relativ gesehen etwas mehr klassische High-gradient und weniger Low-flow-low-gradient bzw. paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenosen. Auch die beiden Klappentypen zeigten eine ausgeglichene prozentuale Verteilung hinsichtlich der Schrittmacherimplantation: bei den Schrittmacher-Patienten erhielten 53,6% eine Edwards® und 46,4% eine CoreValve®-Klappe.

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Nicht-Schrittmacher- und der Schrittmacher-Gruppe konnte bei den folgenden vier Parametern im EKG vor TAVI festgestellt werden: *Herzfrequenz*, *PQ-Intervall*, *AV-Block I°* und *RSB*. Neben den übrigen Parametern, die im Gruppenvergleich einen Signifikanzwert von $p \leq 0,15$ aufwiesen, kommen diese Parameter als mögliche Prädiktoren für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach TAVI in Frage. Während Herzfrequenz und PQ-Zeit Werte lieferten, die nur mäßig voneinander abweichen, existieren bei vorbestehendem AV-Block I° und RSB beachtliche Gruppenunterschiede.

Aufgrund der ähnlichen Rahmenbedingungen der Analysen (gleiches Land, ähnliche Patientenzahl sowie untersuchte Parameter) wollen wir die Ergebnisse der Schrittmacher-Gruppe im Folgenden mit der retrospektiven Analyse von Akin et al. in Beziehung setzen.

Die Herzfrequenz der Schrittmacher-Patienten lag in unserem Patientenkollektiv bei 66 min^{-1} , wohingegen Akin et al. einen Wert von 72 min^{-1} beschrieb. Beide Durchschnittswerte waren normofrequent. Während die PQ-Zeit in unserer Analyse im EKG vor TAVI 187 ms betrug, lieferte die andere Analyse einen Durchschnittswert von 197 ms. Ein vorbestehender AV-Block I° trat in unserem Kollektiv bei 26,9% der Patienten auf. In der Analyse von Akin et al. waren es mit 21,8% etwas weniger AV-Blöcke I°. In unserer Analyse zeigten sich 15,4% RSB im EKG vor TAVI verglichen mit 4,4% in der anderen Analyse. Dieser Parameter unterschied sich also deutlich in den beiden Analysen und war am Universitätsklinikum Jena erheblich häufiger zu verzeichnen (Akin et al. 2012).

In dem von uns analysierten Patientenkollektiv lag die Herzfrequenz im EKG vor TAVI in der Nicht-Schrittmacher-Gruppe im Schnitt bei 74 min^{-1} , in der Schrittmacher-Gruppe hingegen bei 66 min^{-1} . Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Schrittmacher-Gruppe mehr Patienten mit vorbestehendem AV-Block I° beinhaltete, welche eine niedrigere

Herzfrequenz als Patienten ohne AV-Block I° aufwiesen und den Durchschnitt somit gesenkt haben.

Die PQ-Zeit im EKG vor TAVI lag bei den Nicht-Schrittmacher-Patienten mit 170 ms durchschnittlich unter den 187 ms der Schrittmacher-Patienten. Auch hierfür ist die höhere Rate an AV-Blöcken I° (PQ-Zeit > 200 ms) in der Schrittmacher-Gruppe verantwortlich, welche den durchschnittlichen Wert der PQ-Zeit dieser Gruppe im EKG vor TAVI im Vergleich zur Nicht-Schrittmacher-Gruppe anhebt.

Ein AV-Block I° konnte in unserem Patientenkollektiv mittels binärer logistischer Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor der Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI aufgedeckt werden. Dies steht im Einklang mit einer Studie von 2008 sowie einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 (Akin et al. 2012, Siontis et al. 2014). Eine Reihe von Studien nennt weitere Risikofaktoren für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI, die sowohl patienten- als auch eingriffsabhängig sind: Septumdicke, die Dicke der kalzifizierten akoronaren Tasche der Aortenklappe, vorbestehender RSB, Tiefe der Klappenimplantation im linksventrikulären Ausflusstrakt sowie den verwendeten Klappentyp (Karyofillis et al. 2018, Arora und Vavalle 2017, Maeno et al. 2017).

Ein RSB vor TAVI konnte von uns nicht als unabhängiger Prädiktor identifiziert werden. Trotzdem wird er in der Literatur als Prädiktor – auch unabhängig vom verwendeten Klappentyp – angegeben (Siontis et al. 2014, Terre et al. 2017). Problematisch kann ein solch vorbestehender RSB besonders in Verbindung mit einem LSB nach TAVI werden. Die resultierende Blockierung beider Tawaraschenkel erklärt, warum ein RSB vor TAVI nicht selten eine postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit bedingt und deswegen eher zu einer großzügigen Schrittmacherindikation führt (Karyofillis et al. 2018).

Obwohl Prädiktoren für eine Schrittmacherindikation ermittelt werden konnten, existieren nur wenige Daten für die Schrittmacheraktivität im Follow-up (Makki et al. 2017). Auch für unser Patientenkollektiv wäre es durchaus interessant gewesen, zu wissen, wie viele Patienten im Verlauf wirklich von ihrem implantierten Schrittmacher abhängig waren und diesen dauerhaft benötigten. Es gab in unserer Analyse zwar einzelne Beobachtungen stimulationspflichtiger TAVI-Patienten, allerdings war es uns nicht möglich, diese Information für alle 156 Patienten systematisch auszuwerten. Dies war dem Umstand geschuldet, dass uns die benötigten Daten nicht zugänglich waren, da viele Patienten nach dem Eingriff zur Nachsorge bei einem

ambulant tätigen Kardiologen in Behandlung waren, welcher auch die notwendigen Schrittmacher-Kontrollen durchführte.

5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Analyse wurden alle Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose, die am Universitätsklinikum Jena von Januar 2015 bis Juni 2016 einen Aortenklappenersatz mittels TAVI-Verfahren erhalten haben, anhand verschiedener Parameter untersucht und nach unterschiedlichen Gesichtspunkten miteinander verglichen.

Die Herzschrittmacher-Rate nach perkutanem Aortenklappenersatz lag dabei insgesamt bei 17,9% und somit etwas höher als in der gegenwärtigen Literatur angegeben. Wie erwartet gab es in der Medtronic CoreValve® Evolut™ R-Gruppe – wenn auch unwesentlich – mehr Schrittmacherimplantationen als in der Edwards® SAPIEN 3™-Gruppe. Zudem bestanden signifikante Unterschiede bezüglich des ermittelten logistischen EuroSCORE sowie einer vorbestehenden pAVK in beiden Gruppen.

Obwohl die Medtronic CoreValve® Evolut™ R im Schnitt größer gewählt wurde als die Edwards® SAPIEN 3™ und eher für postinterventionelle LSB prädestiniert ist, war die Rate an LSB nach TAVI bei Verwendung einer Edwards® SAPIEN 3™ wider Erwarten höher.

Zwischen der Schrittmacher-Gruppe und der Nicht-Schrittmacher-Gruppe bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Herzfrequenz und des PQ-Intervalls sowie eines AV-Blocks I° und eines RSB im EKG vor TAVI. Während die präinterventionelle Herzfrequenz und PQ-Zeit trotz Unterschieden zwischen den Gruppen im Normbereich lagen, waren vorbestehende Störungen des Reizleitungssystems – im Sinne eines AV-Blocks I° und eines RSB – im Verhältnis wesentlich häufiger unter den Schrittmacher-Patienten zu finden.

Weiterhin ist es uns gelungen, einen präinterventionell bestehenden AV-Block I° als unabhängigen Prädiktor für eine Herzschrittmacherpflichtigkeit nach perkutanem Aortenklappenersatz zu identifizieren und somit die Ergebnisse der aktuellen Literatur insbesondere hinsichtlich dieses einen Prädiktors zu bestätigen.

Für die Therapieplanung einer TAVI sollte der elektrokardiographischen Voruntersuchung folglich besondere Aufmerksamkeit beigemessen werden.

Ziel wird es künftig sein, das sich fulminant entwickelnde TAVI-Verfahren zur Therapie der häufig auftretenden hochgradigen Aortenklappenstenose auf weitere Patientenkollektive auszudehnen und dieses weiterhin zu optimieren, um jenen Patienten die bestmögliche Therapie ihrer Erkrankung bieten zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Akin I, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders TC, Trautwein U, Turan G, Bansch D, Thiele O, Divchev D, Bozdog-Turan I, Ortak J, Kundt G, Nienaber CA, Ince H. 2012. Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *BMC Cardiovasc Disord*, 12:87.
- Arora S, Vavalle JP. 2017. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate and low risk patients-clinical evidence. *Ann Cardiothorac Surg*, 6 (5):493-497.
- Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. 2017. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J*, 44 (1):29-38.
- Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, Tarantini G, Sinning JM, Nickenig G, Capodanno D, Tamburino C, Latib A, Colombo A, Kapadia SR. 2013. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*, 61 (15):1585-1595.
- Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J. 2016. *Duale Reihe Anatomie*.
- Avinee G, Durand E, Elhatimi S, Bauer F, Glinel B, Dacher JN, Cellier G, Viart G, Tron C, Godin M, Litzler PY, Cribier A, Eltchaninoff H. 2016. Trends over the past 4 years in population characteristics, 30-day outcomes and 1-year survival in patients treated with transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*, 109 (8-9):457-464.
- Balletshofer B. HR. 2006. *Tübinger Curriculum Herz und Gefäße Stuttgart*, New York: Georg Thieme Verlag, 62.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, Eac/Ase. 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*, 10 (1):1-25.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38 (36):2739-2791.
- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. 2016. *Duale Reihe Physiologie*. Thieme.

- Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D, Margolis G, Chorin E, Steinvil A, Arbel Y, Aviram G, Granot Y, Barkagan M, Keren G, Halkin A, Banai S, Finkelstein A. 2017. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*, 119 (2):302-307.
- Bittar E, Castilho V. 2017. The cost of transcatheter aortic valve implantation according to different access routes. *Rev Esc Enferm USP*, 51:e03246.
- Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. 2005. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*, 30 (9):470-522.
- Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, Thielmann M, Vavalle JP, Wendt D, Yan TD, Tian DH. 2017. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*, 6 (5):432-443.
- Cheng TO. 2000. The History of Balloon Valvuloplasty. *Journal of Interventional Cardiology*, 13 (5):365-373.
- Cribier A. 2016. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract*, 2016 (4):e201632.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106 (24):3006-3008.
- Czarny MJ, Resar JR. 2014. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*, 8 (Suppl 1):15-24.
- Doenst T, Schulze PC. 2016. The "minimalist approach" for transfemoral transcatheter aortic valve replacement: Should we land at an airport without a fire department? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151 (4):1030-1031.
- Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. 2017. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. *Trends Cardiovasc Med*.
- Figulla HR, Lauten A. 2015. [Interventional therapy of heart valve diseases: future perspectives]. *Herz*, 40 (2):215-223.
- Flachskampf FA, Daniel WG. 2004. Aortenstenose. *Der Internist*, 45 (11):1281-1292.
- Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dorr O, Kim WK, Nef H, Husser O, Elsasser A, Hamm CW, Mollmann H. 2017. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J*.

- Gonska B, Seeger J, Junker A, Rodewald C, Trepte U, Scharnbeck D, Rottbauer W, Wohrle J. 2017. Transfemoral aortic valve implantation is more successful with the Edwards Sapien 3 compared with the Edwards XT for the treatment of symptomatic severe aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis*.
- Hahn J-M. 2013. *Checkliste Innere Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 264.
- Hansen W. 2006. *Medizin des Alters und des alten Menschen*. Stuttgart: Schattauer GmbH, 152.
- Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. 2017. Bicuspid aortic valve. *Ann Cardiothorac Surg*, 6 (6):721.
- Herold G. 2016. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Gerd Herold.
- Herrmann S, Niemann M, Stork S, Hu K, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. 2013. [Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management]. *Herz*, 38 (3):261-268.
- Horne A, Jr., Reineck EA, Hasan RK, Resar JR, Chacko M. 2014. Transcatheter aortic valve replacement: historical perspectives, current evidence, and future directions. *Am Heart J*, 168 (4):414-423.
- Jassal DS, Bhagirath KM, Karlstedt E, Zeglinski M, Dumesnil JG, Teo KK, Tam JW, Chan KL. 2011. Evaluating the effectiveness of rosuvastatin in preventing the progression of diastolic dysfunction in aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Cardiovasc Ultrasound*, 9 (1):5.
- Karyofyllis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, Habibi M, Livanis E, Karavolias G, Voudris V. 2018. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*, 15 (1):105-112.
- Katte F, Franz M, Jung C, Figulla HR, Leistner DM, Jakob P, Stahli BE, Kretzschmar D, Lauten A. 2017. Impact of Concomitant Mitral Regurgitation on Transvalvular Gradient and Flow in Severe Aortic Stenosis - A Systematic ex-vivo Analysis of a Subentity of Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis. *EuroIntervention*.
- Kilic T, Yilmaz I. 2017. Transcatheter aortic valve implantation: a revolution in the therapy of elderly and high-risk patients with severe aortic stenosis. *J Geriatr Cardiol*, 14 (3):204-217.

- Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. 2015. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI) - Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*, 9:11-26.
- Lapp HKI. 2014. . Das Herzkatheterbuch. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag 394-399.
- Latsios G, Spyridopoulos TN, Toutouzas K, Synetos A, Trantalís G, Stathogiannis K, Penesopoulou V, Oikonomou G, Brountzos E, Tousoulis D. 2017. Multi-slice CT (MSCT) imaging in pretrans-catheter aortic valve implantation (TAVI) screening. How to perform and how to interpret. *Hellenic J Cardiol*.
- Lauten A, Figulla HR, Möllmann H, Holzhey D, Kötting J, Beckmann A, Veit C, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Meinertz T, Neumann T, Welz A, Mohr FW, Hamm CW, Böck GE. 2014. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*, 10 (7):850-859.
- Lawrie GM. 2012. Role of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus conventional aortic valve replacement in the treatment of aortic valve disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 8 (2):4-8.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, Investigators PT. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (17):1597-1607.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, Investigators P. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374 (17):1609-1620.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. 2002. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*, 88 (2):119-124.

- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG, investigators Pt. 2015. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385 (9986):2477-2484.
- Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N, Mangat G, Okuyama K, Kashif M, Chakravarty T, Nakamura M, Cheng W, Friedman J, Berman D, Makkar RR, Jilaihawi H. 2017. A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10 (10 Pt A):1139-1147.
- Mahmaljy H, Bhimji SS. 2017. Aortic Valve, Transcatheter Replacement (TAVR/TAVI, Percutaneous Replacement). *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Makkar RR, Fontana G, Sondergaard L. 2016. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 374 (16):1591-1592.
- Makki N, Dollery J, Jones D, Crestanello J, Lilly S. 2017. Conduction disturbances after TAVR: Electrophysiological studies and pacemaker dependency. *Cardiovasc Revasc Med*.
- Meneguz-Moreno RA, Castro-Filho A, Ramos AIO, Zumarraga M, Bihan DL, Barretto R, Siqueira DAA, Abizaid AAC, Sousa A, Sousa JE. 2017. Progression and Prognosis of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arq Bras Cardiol*:0.
- Mewis C. RR, Syridopoulos I. 2006. *Kardiologie compact* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 308.
- Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago L, Perin M, Lima VC, Guerios E, Brito FSJ. 2017. Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function. *Arq Bras Cardiol*:20170170.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16 (1):9-13.
- Overtchouk P, Alqdeimat I, Coisne A, Fattouch K, Modine T. 2017. Transcarotid approach for TAVI: an optimal alternative to the transfemoral gold standard. *Ann Cardiothorac Surg*, 6 (5):555-557.

- Park SJ, Enriquez-Sarano M, Chang SA, Choi JO, Lee SC, Park SW, Kim DK, Jeon ES, Oh JK. 2013. Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6 (2):137-146.
- Pasic M, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Hetzer R. 2015. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *JACC Cardiovasc Interv*, 8 (1 Pt A):1-9.
- Podlesnikar T, Prihadi EA, van Rosendael PJ, Vollema EM, van der Kley F, de Weger A, Ajmone Marsan N, Naji F, Fras Z, Bax JJ, Delgado V. 2018. Influence of the Quantity of Aortic Valve Calcium on the Agreement Between Automated 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography and Multidetector Row Computed Tomography for Aortic Annulus Sizing. *Am J Cardiol*, 121 (1):86-93.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15 (6):816-822; discussion 822-813.
- Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. 2010. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 121 (1):151-156.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, Investigators S. 2008. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*, 359 (13):1343-1356.
- Salemi A, Worku BM. 2017. Standard imaging techniques in transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis*, 9 (Suppl 4):S289-S298.
- Schaff HV. 2016. Ross Procedure for Aortic Valve Replacement in Young Adults: Preferred Procedure or "Double, Double Toil and Trouble"? *Circulation*, 134 (8):586-588.
- Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, Stortecky S, Bullesfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. 2014. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2):129-140.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang

- D, Pocock SJ, Investigators PT. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364 (23):2187-2198.
- Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Ngo AT, Olsen NT, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Olsen PS, Thyregod HG. 2016. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 9 (6).
- Sorajja P, Kodali S, Reardon MJ, Szeto WY, Chetcuti SJ, Hermiller J, Jr., Chenoweth S, Adams DH, Popma JJ. 2017. Outcomes for the Commercial Use of Self-Expanding Prostheses in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Report From the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 10 (20):2090-2098.
- Stahli BE, Tasnady H, Luscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, Buhler I, Landmesser U, Altwegg L, Wischnowsky MB, Grunenfelder J, Falk V, Corti R, Maier W. 2013. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*, 126 (1):15-23.
- ten Freyhaus H, Baldus S. 2016. Paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose. *Der Internist*, 57 (4):317-322.
- Terre JA, George I, Smith CR. 2017. Pros and cons of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Ann Cardiothorac Surg*, 6 (5):444-452.
- Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Imme S, Briaies JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cucalon AM, Garcia Del Blanco B, Lopez J, Dumont E, Delarochelliere R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodes-Cabau J. 2014. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*, 129 (11):1233-1243.
- Webb J, Gerosa G, Lefevre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, Thielmann M, Treede H, Wendler O, Walther T. 2014. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*, 64 (21):2235-2243.
- Widder JD, Bauersachs J. 2014. Therapie der Aortenklappenstenose. *Der Internist*, 55 (12):1391-1399.
- Yuan SM. 2017. Congenital heart defects in Williams syndrome. *Turk J Pediatr*, 59 (3):225-232.

- Zhao A, Minhui H, Li X, Zhiyun X. 2015a. A meta-analysis of transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation on 30-day and 1-year outcomes. *Heart Surg Forum*, 18 (4):E161-166.
- Zhao F, Xie X, Roach M. 2015b. Computer Vision Techniques for Transcatheter Intervention. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 3:1900331.

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Echokardiographische Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose bei normaler linksventrikulärer Funktion, adaptiert nach (Baumgartner et al. 2017)

Tab. 2: Tabellarische Darstellung aller statistisch erhobenen Parameter der retrospektiven Analyse

Tab. 3: Basischarakteristika des Patientenkollektivs (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tab. 4: Parameter zur Erfassung des logistischen EuroSCORE II (Quelle: <http://www.euroscore.org/calcge.html>)

Tab. 5: Größe des Valvuloplastieballons

Tab. 6: Größe der Aortenklappenprothese

Tab. 7: Allgemeine Daten des Patientenkollektivs (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tab. 8: Basischarakteristika getrennt nach Klappentyp (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tab. 9: Eingriffscharakteristika getrennt nach Klappentyp (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tab. 10: EKG-Parameter getrennt nach Klappentyp (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

Tab. 11: Nicht-Schrittmacher-Gruppe und Schrittmacher-Gruppe im Vergleich (Prozentsatz bzw. Mittelwert \pm Standardabweichung)

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose: schematische Darstellung der Morphologie einer normalen, einer rheumatisch veränderten, einer degenerativ-kalzifizierten und einer bikuspiden Aortenklappe, modifiziert nach (Baumgartner et al. 2009)

Abb. 2: Durchschnittlicher Verlauf und Überlebenswahrscheinlichkeit von erwachsenen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, modifiziert nach (Widder und Bauersachs 2014)

Abb. 3: Vergleich: Outcome nach TAVI **a)** 30-Tage-Mortalität **b)** 1-Jahres-Mortalität (Lauten et al. 2014)

Abb. 4: Ballonvalvuloplastie, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 5: Zugangsmöglichkeiten bei TAVI, modifiziert nach (Zhao et al. 2015b)

Abb. 6: Medtronic® CoreValve-Aortenklappenbioprothese **a)** Modell (Horne et al. 2014) und **b)** implantierte Klappe, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 7: Edwards® SAPIEN-Aortenklappenbioprothese **a)** Modell (Horne et al. 2014) und **b)** Implantation der Klappe, Fluoroskopie (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 8: Echokardiographische Messung des Aortenannulus (3D-TEE) (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 9: **a)** EKG 2 Tage prä TAVI **b)** EKG 1 Tag post TAVI (AV-Block III°) (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 10: **a)** EKG 2 Tage prä TAVI **b)** EKG 2 Tage post TAVI (LSB) (Quelle: UKJ, Kardiologie)

Abb. 11: Altersverteilung

Abb. 12: Geschlechterverteilung

Abb. 13: Lebensalter getrennt nach Geschlecht

Abb. 14: quantitative Symptomatik

Abb. 15: qualitative Symptomatik

Abb. 16: Entität der Aortenklappenstenose

Abb. 17: Verteilung des Klappentyps

Abb. 18: Entität der Aortenklappenstenose getrennt nach Klappentyp

Abb. 19: Schrittmacher-Rate nach TAVI

Abb. 20: logistischer EuroSCORE getrennt nach Klappentyp

Abb. 21: pAVK prä TAVI getrennt nach Klappentyp

Abb. 22: Klappengröße getrennt nach Klappentyp

Abb. 23: neuer LSB post TAVI getrennt nach Klappentyp

Abb. 24: Herzfrequenz prä TAVI getrennt nach SM-Indikation

Abb. 25: PQ-Zeit prä TAVI getrennt nach SM-Indikation

Abb. 26: AV-Block I° prä TAVI getrennt nach SM-Indikation

Abb. 27: RSB prä TAVI getrennt nach SM-Indikation

Abb. 28: Anteil der > 65-Jährigen in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt, 2018:
<https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>)

9 Anhang

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz herzlich danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Marcus Franz für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, sein entgegengebrachtes Vertrauen, seine Zuverlässigkeit, die konstruktive Kritik sowie sein außerordentliches Engagement. Mit seinem fachkundigen Wissen stand er mir als exzellenter Betreuer für Fragen, Anregungen und Anleitung stets zur Seite. Neben der kompetenten fachlichen Unterstützung gelang es ihm außerdem, mich mit seiner enthusiastischen Art immer wieder zu motivieren und für das Fachgebiet der Kardiologie zu begeistern.

Bei Frau Dr. med. Nadja Wystub bedanke ich mich für die Hilfe und Geduld bei der Auswertung des Datensatzes unseres Patientenkollektivs und das offene Ohr für all meine Fragen und Sorgen.

Weiterhin danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. habil. Peter Schlattmann für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Ralf Surber danke ich vielmals für die Hilfe bei der Recherche der Elektrokardiogramme.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Sabine und Peter sowie meinem Bruder Johannes für ihre uneingeschränkte Unterstützung, Beratung, Motivation und Hilfe in allen Lebenslagen. Ich danke euch von ganzem Herzen für den Glauben an mich und meinen Erfolg, der mich während meiner gesamten Schul- und Studienzeit nie den Mut verlieren ließ. Ohne euren Rückhalt wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Marcus Franz, Frau Dr. Nadja Wystub,

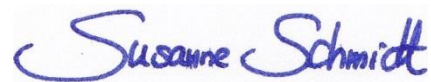
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 20.09.2019

Ort, Datum



Unterschrift des Verfassers